



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina Veterinaria**

**Escuela Profesional de Medicina Veterinaria**

**Leucosis bovina: actualización sobre los mecanismos  
de transmisión y estrategias de control y erradicación**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Profesional de Médico Veterinario

**AUTOR**

Jimmy Pedro VERDE GUZMÁN

**ASESOR**

Rocío Silvia SANDOVAL MONZÓN

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Quinto, A. Leucosis bovina: actualización sobre los mecanismos de transmisión y estrategias de control y erradicación [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2019.

---

## HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Autor: JIMMY PEDRO VERDE GUZMÁN

Código ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-4629-0176>

DNI: 41201376

Asesor: SANDOVAL MONZON ROCIO SILVIA

Código ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-6249-9076>

Grupo de investigación

Grupo de investigación en reproducción y sanidad animal (GIRESA)

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación:

Facultad de Medicina Veterinaria, av. Circunvalación 28, San Borja 15021

Año que la investigación abarco:

Noviembre, Diciembre del 2018, enero y febrero del 2019



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú, Decana de América  
Facultad de Medicina Veterinaria  
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL  
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA  
MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL**

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el **viernes 15 de febrero de 2019**, a las **10:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 003-PROG-TUTORÍA/FMV-2018, integrado por los siguientes profesores:

MV. Mg. ALFREDO DELGADO CASTRO	Presidente del Jurado
MV. Mg. ROCÍO SANDOVAL MONZÓN	Tutor
MV. Mg. LUIS MANUEL BARRIOS ARPI	Miembro del Jurado
MV. Mg. WILLIAM ARTHUR BARRIOS SANTOS	Miembro del Jurado

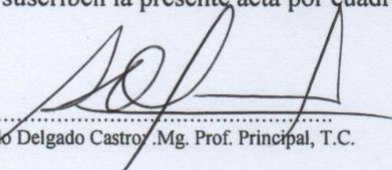
Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don: **VERDE GUZMÁN JIMMY PEDRO** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:


**“LEUCOSIS BOVINA: ACTUALIZACIÓN SOBRE LOS MECANISMOS DE  
TRANSMISIÓN Y ESTRATÉGIAS DE CONTROL Y ERRADICACIÓN”**

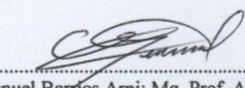
Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Asesor de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECISÉIS (16)**.

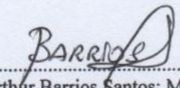
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **11:30 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

  
.....  
Alfredo Delgado Castro, Mg. Prof. Principal, T.C.

  
.....  
Rocío Sandoval Monzón: Mg. Prof. Auxiliar, T.C.

  
.....  
Luis Manuel Barrios Arpi: Mg. Prof. Auxiliar, T.C.

  
.....  
William Arthur Barrios Santos: Mg. Prof. Auxiliar T.C.

## DEDICATORIA

*A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.*

*A Mi Esposa: Pamela Castañeda Castillejo por su ayuda, comprensión y cariño, sin su apoyo no hubiera alcanzado este éxito.*

*A Mis Hijos: Pedro Abel y Mateo, porque ellos son mi fuente de amor e inspiración y son mi fortaleza, para ellos dedicado este triunfo*

*A Mi Madre: Marcelina Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.*

*A Mi Padre: Pedro en el cielo Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizaron y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.*

*A Mi Hermana: Carmen Por estar siempre presente, acompañándome y por el apoyo moral, que me brindo a lo largo de este periodo de estudio.*

## AGRADECIMIENTO

*Agradezco a Dios por guiarme en mi camino y por permitirme concluir con mi objetivo.*

*A mis padres quienes son mi motor y mi mayor inspiración, que, a través de su amor, paciencia, buenos valores, ayudan a trazar mi camino.*

*Estoy muy agradecido a la Dra. Rocío Sandoval quien fue el pilar de este trabajo, sin su apoyo como maestra no hubiera podido culminarlo.*

*A mi jurado de sustentación, gracias a sus consejos y correcciones pude terminar de moldear mejor el trabajo.*

*Así mismo agradecer en estas líneas la ayuda que muchas personas y colegas me han prestado durante el periodo de estudio y redacción de este trabajo.*

*A mi Alma Mater, UNMSM, al cual estoy orgulloso de pertenecer.*

## ÍNDICE

CONTENIDO	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. Etiología de la leucosis bovina	3
2.2. Prevalencia	6
2.3. Transmisión y fuentes de infección	11
2.3.1. Transmisión horizontal	13
2.3.1.1. Transmisión por contacto directo	13
2.3.1.2. Transmisión indirecta iatrogénica	14
2.3.1.3. Transmisión indirecta por insectos	15
2.3.2. Transmisión vertical	16
2.3.2.1. Transmisión directa intrauterina	16
2.3.2.2. Transmisión indirecta por calostro y leche	17
2.4. Zoonosis y transmisión interespecies	18
2.5. Fisiopatología	19
2.6. Signos clínicos	22
2.7. Diagnóstico	23
2.8. Diagnóstico diferencial	26
2.9. Importancia económica de la leucosis bovina	27
2.10. Factores que afectan el progreso de un plan de erradicación	28
2.10.1. Prevalencia inicial del hato	28
2.10.2. Nivel de prioridad y compromiso para la erradicación	29
2.10.3. Densidad de animales	29



2.10.4. Frecuencia de análisis	29
2.10.5. Oportunidad para realizar el descarte de animales positivos	30
2.11. Estrategias de control y erradicación	30
2.11.1. Remoción de animales (análisis y eliminación)	30
2.11.2. Vacunación	31
2.11.3. Segregación de animales	33
2.11.3.1. Análisis y segregación	33
2.11.3.2. Selección de animales genéticamente resistentes	34
2.11.4. Buenas prácticas veterinarias y de manejo	35
2.12. Programa permanente para el control de la leucosis bovina	37
2.12.1. Prevención de la transmisión por calostro o leche	38
2.12.2. Prevención de la transmisión sexual	39
2.12.3. Prevención de la transmisión iatrogénica	39
2.13. Experiencias de erradicación en algunos países	39
III. DISCUSIÓN	42
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

---

## RESUMEN

La leucosis enzoótica bovina es una enfermedad infecciosa transmitida por el virus de la leucosis bovina (VLB). Es importante porque causa pérdidas económicas relacionadas a la disminución de la producción láctea y ganancia de peso de los animales afectados, aumenta costos por tratamientos, aumenta la prevalencia de enfermedades infecciosas por la inmunosupresión que causa y origina pérdidas por el descarte y muerte prematura de animales con linfomas. Existen estudios que demuestran una relación entre el VLB y el cáncer mamario en humanos, presumiendo un riesgo zoonótico para la población. Esta enfermedad es de distribución mundial y muchos países reportan una alta prevalencia, aunque otros han logrado erradicarla estableciendo diferentes estrategias de manejo, control y prevención. La elección de estrategias de control y erradicación del VLB depende del nivel inicial de prevalencia, el compromiso de querer erradicar la enfermedad y la factibilidad para aplicar medidas de bioseguridad y buenas prácticas de manejo. En nuestro país se debe iniciar con medidas poco costosas como las buenas prácticas de manejo y protocolos de bioseguridad para disminuir la transmisión iatrogénica y por calostro o leche contaminados con el virus. Además, se debe capacitar al ganadero, técnicos y veterinarios sobre la importancia de la enfermedad, su forma de transmisión y cómo evitar que los animales se infecten. Se recomienda realizar el análisis de los animales para hallar aquellos que tienen linfocitosis persistente y de ser posible descartarlos o aislarlos de los otros animales, con el objetivo de disminuir la diseminación de la enfermedad. La mejor medida de control y erradicación es la detección de positivos y descarte inmediato, aunque en nuestro país esto aún no será posible debido a que no existe un sistema de compensación para el ganadero, por lo tanto, se sugiere que se realice la formación de hatos paralelos separando animales positivos y negativos.

Palabras clave: leucosis, bovinos, transmisión, estrategias, control, erradicación

## **ABSTRACT**

Enzootic bovine leukaemia is an infectious disease transmitted by the bovine leukaemia virus (BLV). This disease is important because it causes economic losses related to the decrease in milk production and weight gain of the affected animals, increases costs for treatments, increases the prevalence of infectious diseases due to the immunosuppression, and economic losses due to culling and premature death of animals with lymphosarcomas. There are studies that show a relationship between BLV and breast cancer in humans, presuming a zoonotic risk for the population. This disease has a worldwide distribution and many countries report a high prevalence, although other have achieved eradicate it by establishing different management, control and prevention strategies. The choice of BLV control and eradication strategies depends on the initial level of prevalence, the commitment to eradicate the disease, and the feasibility to apply biosecurity measures and good management practices. In our country, we must start with inexpensive measures such as good management practices and biosafety protocols to reduce iatrogenic and colostrum or milk contaminated transmission. In addition, farmers, technicians and veterinarians should be trained on the importance of the disease, its form of transmission and how to prevent animals from becoming infected. It is recommended to perform the analysis of the animals to find those that have persistent lymphocytosis and if possible culling or isolate them from the other animals, in order to reduce the spread of the disease. The best measure of control and eradication is the detection of positive and immediate culling, although in our country this will not yet be possible because there is no monetary compensation system for the farmer, therefore, it is suggested that separation of positive and negative animals in parallel herds be carried out.

Keywords: Leukemia, cattle, transmission, strategies, control, eradication

## LISTA DE CUADROS

N°	Título	Pág.
<b>Cuadro 1.</b>	Niveles de infección con el VLB reportados en Europa y África	8
<b>Cuadro 2.</b>	Niveles de infección con el VLB reportados en América, Asia y Oceanía	8
<b>Cuadro 3.</b>	Formas de transmisión del VLB	12
<b>Cuadro 4.</b>	Clasificación de las claves hematológicas de Bendixen	23
<b>Cuadro 5.</b>	Uso práctico de los métodos de diagnóstico para leucosis bovina	25
<b>Cuadro 6.</b>	Vacunas en desarrollo para la prevención de leucosis bovina	32
<b>Cuadro 7.</b>	Estrategias disponibles para el control y prevención de la infección por el virus de la leucosis bovina	37

## LISTA DE FIGURAS

N°	Título	Pág.
<b>Figura 1</b>	Diagrama de la estructura del virus de la leucosis bovina	4
<b>Figura 2.</b>	Árbol filogenético del VLB mostrando cepas aisladas en diversos países	5
<b>Figura 3.</b>	Esquemas de las fases de desarrollo de la leucosis enzoótica bovina	21

## I. INTRODUCCIÓN

La leucosis enzoótica bovina es una enfermedad infecciosa transmitida por el virus de la leucosis bovina. Se caracteriza por ser inicialmente asintomática, pero un porcentaje reducido de animales desarrolla linfocitosis persistente y linfosarcomas (Oficina Internacional de Epizootias [OIE], 2012). Esta enfermedad es de distribución mundial y muchos países reportan una alta prevalencia, aunque otros han logrado erradicarla estableciendo diferentes estrategias de manejo, control y prevención (Polat *et al.*, 2017).

Los estudios realizados a nivel mundial indican un aumento de la prevalencia de esta enfermedad. Anteriormente se reportaban 40% de hatos lecheros seropositivos y una prevalencia de 10% en estos hatos (D'Angelino *et al.*, 1998; Polat *et al.*, 2017). Sin embargo, ahora se observan hasta 90% de hatos lecheros positivos y 30% de bovinos positivos en estos hatos (European Food Safety Authority [EFSA], 2015; Polat *et al.*, 2017). En nuestro país existen muy pocos estudios sobre la situación de la leucosis enzoótica bovina. Las investigaciones sobre la enfermedad iniciaron hace más de dos décadas atrás. Hung (1983), halló 60% de hatos seropositivos y una prevalencia de 23%. Otros estudios posteriores han determinado prevalencias variables: 12.5% en Ucayali (Díaz *et al.*, 1999), 12.8% en Arequipa (Flores y Rivera, 2000), 20% en Moquegua (Barrera, 2010). En un trabajo actual realizado por Sandoval *et al.* (2015) en un estable lechero de Lima, se determinó una prevalencia de casi 93%.

La leucosis bovina presenta diversas formas de transmisión del virus lo que permite su rápida diseminación una vez que se ha establecido dentro del hato.

El contacto directo con secreciones conteniendo leucocitos infectados, el contacto iatrogénico a través del uso de las mismas agujas o guantes para examen rectal, y la alimentación de terneros con calostro y leche de vacas positivas a leucosis bovina explican su rápida diseminación (Erskine *et al.*, 2012; EFSA, 2015).

Dentro del hato, los bovinos seropositivos a leucosis enzoótica bovina suelen tener más enfermedades infecciosas, menor producción láctea, un mayor riesgo de descarte prematuro, menor valor de la carne, e incluso mayores problemas reproductivos que aquellos bovinos negativos a la enfermedad (Romero *et al.*, 2015; Nekouei *et al.*, 2016). Asimismo, diversos reportes indican la presencia del virus de la leucosis bovina en carne, leche y en subproductos fabricados con leche no pasteurizada (Olaya *et al.*, 2017; Úsuga *et al.*, 2017), lo que podría ocasionar un alto riesgo para la salud pública, debido a que algunos estudios sugieren una relación entre el virus de la leucosis bovina y la presentación de cáncer mamario en humanos (Buehring *et al.*, 2017; Martinez *et al.*, 2018).

En definitiva, se desconoce el impacto económico que tiene la leucosis bovina en nuestro país, con la consecuencia de una disminución no percibida en la rentabilidad para los criadores y el potencial riesgo para la salud pública. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es proporcionar información actualizada sobre la transmisión de la leucosis bovina y las estrategias de prevención, control y erradicación de la enfermedad, cómo mediante estas estrategias otros países lograron la erradicación, y de esta forma, adaptar estas experiencias a la realidad peruana.

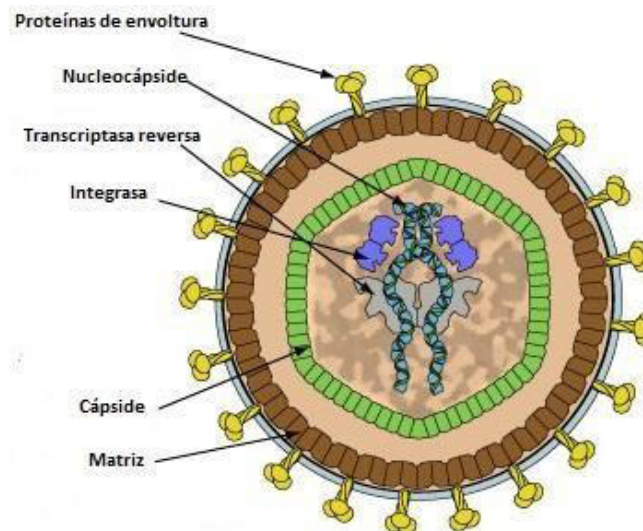
## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Etiología de la leucosis bovina

La leucosis enzoótica bovina (LEB) es una enfermedad infecciosa que fue descrita por primera vez en 1871, aunque el agente causal, el virus de la leucosis bovina (VLB), recién fue identificado y caracterizado en 1969 (MacLachlan y Dubovi, 2017). La infección ocurre por transferencia de linfocitos con el virus desde un individuo infectado a otro libre y frecuentemente es seguida por una permanente respuesta de generación de inmunoglobulinas (Blagitz *et al.*, 2017). Asimismo, un porcentaje menor de animales puede desarrollar una linfocitosis persistente y esporádicamente desarrollar neoplasias malignas como linfosarcomas (EFSA, 2015; Constable *et al.*, 2017).

El VLB es un retrovirus perteneciente a la familia *Retroviridae*. Los retrovirus son virus envueltos cuyos viriones son esféricos, lábiles, con un diámetro de 80 a 100 nm, que contienen un genoma ARN diploide que se transcribe de forma reversa, mediante la enzima transcriptasa reversa, en un ADN de doble hebra, el cual se integra al genoma del hospedero en la forma llamada provirus (Figura 1) (Markey *et al.*, 2013; Pluta *et al.*, 2018; Thompson y Goodrich, 2018). El VLB posee diversas proteínas, tales como Tax y Rex, vinculadas a la formación de neoplasias; y las proteínas p24 y gp51 están relacionadas a la prueba de ELISA (International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV], 2018).





**Figura 1. Diagrama de la estructura del virus de la leucosis bovina**

Fuente: Swiss Institute of Bioinformatics (2018).

En el siguiente esquema se puede observar la taxonomía y ubicación del VLB dentro de la familia de los retrovirus (ICTV, 2018):

**Familia: *Retroviridae***

**Subfamilia: *Orthoretrovirinae***

Género: *Alfaretrovirus*

Género: *Betaretrovirus*

**Género: *Deltaretrovirus***

**Especie: Virus de la leucosis bovina**

Especie: Virus linfotrópico de células T de primates tipo 1

Especie: Virus linfotrópico de células T de primates tipo 2

Especie: Virus linfotrópico de células T de primates tipo 3

Género: *Epsilonretrovirus*

Género: *Gammaretrovirus*

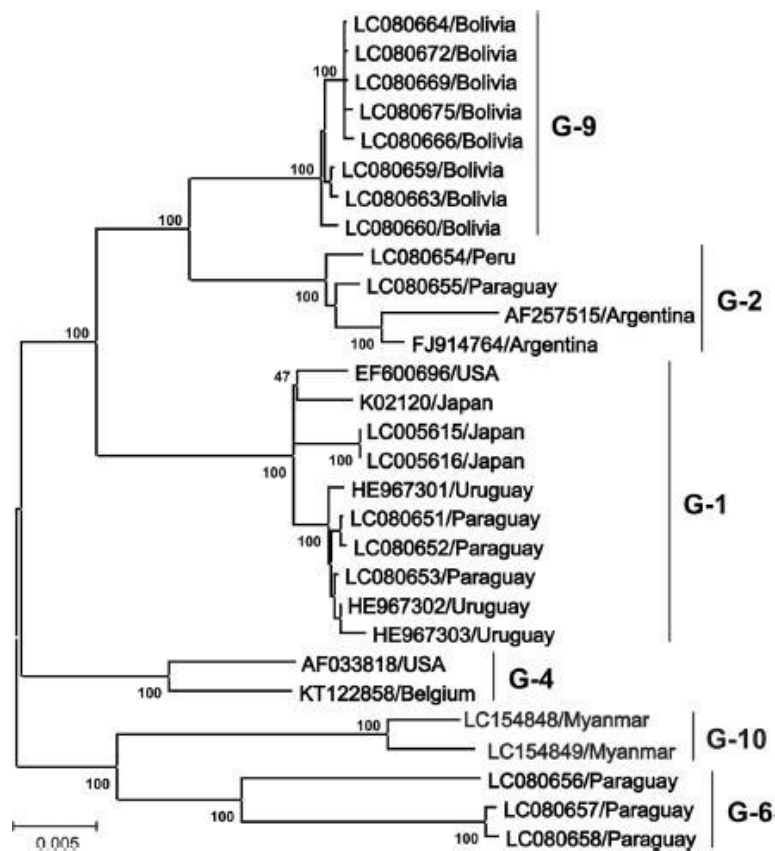
Género: *Lentivirus*

Subfamilia: *Spumaretrovirus*

Por otro lado, el VLB es también catalogado como un oncovirus exógeno tipo C que infecta preferentemente linfocitos B, que puede ser desarrollado en cultivo

tisular y produce inmunoglobulinas específicas en terneros y ovinos (Markey *et al.*, 2013; Constable *et al.*, 2017). Respecto a sus propiedades fisicoquímicas, el VLB es muy lábil y depende mucho de la célula hospedera. En general, los retrovirus son sensibles al calor, los solventes de lípidos, detergentes y al formaldehído. También sus glucoproteínas de superficie pueden ser parcialmente removidas por enzimas proteolíticas (ICTV, 2018). Por el contrario, son relativamente resistentes a la luz ultravioleta debido a su genoma diploide (Markey *et al.*, 2013).

El VLB exhibe menor variación genética entre cepas según lo comparado con la mayoría de otros retrovirus. El genoma de los virus aislados de múltiples países alrededor del mundo comparte aproximadamente 97% de sus secuencias de nucleótidos en común (Polat *et al.*, 2017) (Figura 2). Debido a esta mayor especificidad de la secuencia, la enzima transcriptasa reversa del VLB es menos propensa al error que los otros retrovirus (MacLachlan y Dubovi, 2017).



**Figura 2. Árbol filogenético del VLB mostrando cepas aisladas en diversos países.**

Fuente: Polat *et al.* (2017).

## 2.2. Prevalencia

El VLB está presente en muchos países originando una infección en bovinos y búfalos de agua (Molnár *et al.*, 2000). La prevalencia suele ser más alta en bovinos lecheros que en bovinos de carne. Murakami *et al.* (2011) sugieren que la mayor presencia del VLB en hatos lecheros se debe a que estos establos alimentan a sus terneros mezclando leche de vacas positivas y negativas, mientras que, en la crianza de bovinos de carne, la cría se alimenta casi exclusivamente de la leche de su madre. Por otro lado, no se tienen reportes sobre la prevalencia del VLB en hatos de carne. En la crianza de estos animales, algunos individuos pueden vivir más tiempo ya que no son sometidos a una fuerte selección de producción como en los bovinos lecheros (A. Delgado, Lima, comunicación personal).

Existe información que indica que la susceptibilidad a la infección es influenciada por el genotipo del animal. En la actualidad, la crianza de bovinos utiliza la selección genética para obtener rasgos que benefician la producción. El complejo mayor de histocompatibilidad de los bovinos (BoLA por sus siglas en inglés) está regulado por genes que están estrechamente relacionados al desarrollo de la respuesta inmune, a la producción láctea y al porcentaje de grasa en la leche (MacLachlan y Dubovi, 2017; Pokorska *et al.*, 2018).

El estudio realizado por Sharif *et al.* (1999) determinó que los alelos BoLA DRB3.2\*8 y \*22 están asociados con una mayor producción de leche, grasa y proteína láctea en los bovinos portadores, mientras que los alelos \*16 y \*23 están asociados con una disminución de células somáticas y presentación de enfermedades, pero no tienen asociación con el aumento de la producción láctea. Este estudio propone que el incremento o disminución de la frecuencia de estos alelos BoLA puede conferir susceptibilidad o resistencia a enfermedades y producir mayor o menor cantidad de leche. Asimismo, Da *et al.* (1993) determinaron que las vacas con linfocitosis persistente disminuían significativamente su producción de leche y grasa láctea en comparación a sus compañeras de hato seronegativas al VLB y estipularon que en los bovinos ciertos alelos BoLA confieren menor resistencia a la linfocitosis persistente y

también están asociados con una menor longevidad del animal y disminución de la producción láctea.

Por otra parte, en el trabajo realizado por Brujeni *et al.* (2016) se determinó la asociación de los alelos BoLA DRB3.2 con los perfiles de infección con el VLB. Mediante secuenciamiento y amplificación utilizando PCR, determinaron la diversidad alélica de BoLA DRB3.2 en bovinos seronegativos al VLB, en animales con linfocitosis persistente y en aquellos que tenían linfosarcomas. Este trabajo concluyó que los bovinos con linfocitosis persistente tenían los alelos BoLA DRB3.2\*0101, \*1101 y \*4201, mientras que los alelos \*1802, \*3202 y \*0901 estaban asociados con la susceptibilidad a desarrollar linfosarcomas, demostrando la influencia de las diferencias alélicas sobre la respuesta inmune y el desarrollo de la enfermedad.

La LEB ha sido reportada en todos los continentes, y países tan diferentes entre ellos como Estados Unidos (Erskine *et al.*, 2012), Brasil (Juliano *et al.*, 2014), China (Yang *et al.*, 2016) o Japón (Oguma *et al.*, 2017) han reportado prevalencias muy variables que incluso difieren entre localidades de un mismo país (Cuadros 1 y 2). Brunner *et al.* (1997) sugieren que los lugares con hatos grandes y mayor hacinamiento de animales tienen mayor prevalencia de la enfermedad por la mayor oportunidad de contacto directo entre los animales. Rodríguez *et al.* (2011) indican que la variada prevalencia de la enfermedad puede deberse a diferencias en el manejo de los animales entre los países industrializados y los países en vía de desarrollo, mientras que Polat *et al.* (2017) plantean que el comercio de animales a nivel mundial puede ser una de las causas de diseminación y endemicidad de la enfermedad en ciertos países.

Por el contrario, varios países de la Unión Europea y países escandinavos han logrado erradicar la enfermedad con diversas estrategias de control y vigilancia epidemiológica (MacLachlan y Dubovi, 2017). Oficialmente, países como Finlandia (Noutio *et al.*, 2003), Lituania (Acaite *et al.*, 2007) o Italia (Maresca *et al.*, 2015) han logrado erradicar total o parcialmente la LEB. La principal característica de estos países es que las prevalencias de la enfermedad eran bajas antes de iniciar sus programas de erradicación, lo que les permitió

implementar medidas rigurosas como el análisis y descarte de animales positivos, a un costo razonable.

**Cuadro 1.** Niveles de infección con el VLB reportados en Europa y África

Continente	País	Estado nacional	Prevalencia del VLB
Europa	Andorra	Nacional	Libre desde 1994
	Chipre	Nacional	Libre desde 1995
	República Checa	Nacional	Libre desde 2010
	Dinamarca	Nacional	Libre desde 1990
	Estonia	Nacional	Libre desde 2013
	Finlandia	Nacional	Libre desde 2008
	Irlanda	Nacional	Libre desde 1999
	Noruega	Nacional	Libre desde 2002
	España	Nacional	Libre desde 1994
	Suiza	Nacional	Libre desde 2005
	Suecia	Nacional	Libre desde 2007
	Eslovenia	Nacional	Libre desde 2006
	Reino Unido	Nacional	Libre desde 1996
	Países Bajos	Nacional	Libre desde 2009
	Polonia	Nacional	Libre desde 2017
	Lituania	Restringido a ciertas zonas	0.32% el 2007
	Ucrania		Presente
	Croacia		Presente
	Italia		Presente
	Portugal		Presente
	Bielorrusia		Presente
	Letonia		Presente
África	Rumania	Restringido a ciertas zonas	
	Bulgaria		Presente
	Grecia		Presente
	Sudáfrica	Nacional	Libre desde 2012
	Túnez	Nacional	Libre desde 2005
	Egipto	Nacional	Libre desde 1997

Fuente: Polat *et al.* (2017).

**Cuadro 2.** Niveles de infección con el VLB reportados en América, Asia y Oceanía

Continente	País	Estado nacional	Prevalencia del VLB
América	Estados Unidos	Nacional	83.9% bovinos de leche, 39% bovinos de carne, 2007
	Canadá	Nacional	78% a nivel de hato, 2003

Asia	México	Nacional	36.1% bovinos de leche, 4% bovinos de carne, 1983
	Brasil	Nacional	60.8%, 1995
	Argentina	Buenos Aires	90.9% a nivel de hato, 2007
	Chile	Región Sur	27.9% a nivel individual, 2009
	Bolivia	Múltiples regiones	30.7% a nivel individual, 2008
	Perú	Múltiples regiones	42.3% a nivel individual, 2008
	Venezuela	Nacional	33.3% a nivel individual, 1978
	Uruguay		Presente
	Paraguay	Asunción	54.7% a nivel individual, 2008
	Colombia	Narino	19.8% a nivel individual, 2013
	Kazajistán		Libre desde 2007
	Kirguistán		Libre desde 2008
	China		49.1% bovinos de leche, 1.6% bovinos de carne, 2014
	Japón	Nacional	73.3% a nivel individual, 2014
	Mongolia		3.9% bovinos de leche, 2014
	Camboya		5.3% bovinos de trabajo, 2000
	Taiwán		5.8% bovinos de leche, 1986
	Irán	Nacional	25.4%, 2014
	Tailandia		58.7%, 2014
	Filipinas		9.7%, 2012
	Birmania		9.1% a nivel individual, 2016
	Corea		54.2% bovinos de leche, 0.14% bovinos de carne, 2014
	Israel		5% a nivel individual, 2005
	Arabia Saudita		20.2% bovinos de leche, 1990
	Turquía		48.3% bovinos de leche, 2005
Oceanía	Australia		Libre en bovinos lecheros desde 2013
	Nueva Zelanda		Libre desde 2008

Fuente: Polat *et al.* (2017).

En nuestro país se han realizado pocos trabajos en las últimas décadas para determinar la prevalencia de la LEB. Hung (1983) hizo un análisis nacional mediante la prueba de inmunodifusión en agar gel (AGID, por sus siglas en inglés Agar Gel Immunodiffusion) con 1,207 bovinos de doble propósito distribuidos en 42 establos y halló una prevalencia de 23.5% en la costa, 21.5% en la sierra y 31% en la selva, con el 60% de los establos seropositivos, sugiriendo que la enfermedad se estaba diseminando. Además, este estudio indica que Cajamarca tenía la mayor incidencia (39.1%) y no había animales seropositivos en Ayacucho y Arequipa. Por otro lado, en el año 1999, Díaz *et al.* determinaron la prevalencia del VLB en animales del centro poblado menor Obentení, en Gran Pajonal, Ucayali. Ellos utilizaron una prueba de ELISA indirecta en ocho hatos de crianza extensiva de doble propósito en un total de 377 bovinos analizados. La prevalencia hallada fue  $2.55 \pm 1.59\%$  con un promedio de presencia de inmunoglobulinas de  $12.5 \pm 3.3\%$  en los animales. También hallaron una mayor frecuencia de inmunoglobulinas en toros (28.6%) que en vacas (12.9%), sugiriendo que los machos de doble propósito que son utilizados como sementales y se cruzan más veces que una vaca, tienen mayor probabilidad de contraer la infección.

Luego, en el año 2000, Flores y Rivera realizaron un trabajo similar en la cuenca lechera de Arequipa. Ellos analizaron 410 bovinos provenientes de 261 hatos de ocho diferentes áreas del valle de Arequipa utilizando una prueba de ELISA indirecta, hallando una seroprevalencia de 12.8% en los animales, con el 14.6% de los hatos infectados, al contrario de lo descrito por Hung (1983). Ellos concluyeron que la seroprevalencia es más alta en hatos de mayor tamaño, sugiriendo que las prácticas de manejo deficientes contribuyen a incrementar el riesgo de transmisión viral.

En el año 2010, Barrera determinó la seroprevalencia del VLB en 110 bovinos lecheros de crianza semi-intensiva en Valle Viejo, Moquegua, específicamente en los caseríos de Omo, Rinconada, Santa Rosa y Charsagua. En ese trabajo se determinó una seroprevalencia de 20% utilizando también una prueba de ELISA indirecta. Aquí se determinó que la prevalencia fue mayor para bovinos mayores de dos años de edad (25.7%), que para animales entre uno y dos años

de edad (21%) y animales menores de un año de edad (4%). También, concluyó que la prevalencia era mayor en hembras (22.7%) que en machos (9%) debido a que en la zona se ha reemplazado el sistema reproductivo de monta natural con la inseminación artificial.

En Lima, el trabajo realizado por Sandoval *et al.* (2015) determinó la seroprevalencia del VLB en un establo lechero en el año 2013, en 55 bovinos mayores de seis meses de edad utilizando una prueba de ELISA. Ellos encontraron que el 60% de los animales menores de dos años, el 97% de los animales entre dos a cinco años y el 100% de los bovinos mayores de cinco años de edad fueron positivos al VLB. Este trabajo concluyó que la seroprevalencia del hato fue 92.7% y podría deberse al alto grado de manipulación de los animales por pertenecer a un establo para docencia universitaria, y a la falta de medidas de bioseguridad por parte de los estudiantes.

### **2.3. Transmisión y fuentes de infección**

Se reconocen diversas formas de transmisión del VLB, pero para una mejor comprensión de éstas, la transmisión suele dividirse en horizontal y vertical, y en transmisión directa e indirecta (Constable *et al.*, 2017) (Cuadro 3). La transmisión horizontal comprende el contacto directo entre animales, incluyendo la transmisión sexual del virus por monta natural, la transmisión indirecta por iatrogenia (Erskine *et al.*, 2012; Pinheiro Junior *et al.*, 2013; Yuan *et al.*, 2015) y por consumo de leche de vacas positivas al virus (Romero *et al.*, 1983). Existen algunos estudios que también indican que hay un riesgo de transmisión horizontal e indirecta del virus a través de insectos chupadores de sangre (Kobayashi *et al.*, 2015; Kohara *et al.*, 2018). Con relación a la transmisión vertical, se ha reconocido la transmisión directa intrauterina del virus (Sajiki *et al.*, 2017) y la transmisión indirecta a través del calostro (Romero *et al.*, 1983).



**Cuadro 3. Formas de transmisión del VLB**

	<b>Transmisión directa</b>	<b>Transmisión indirecta</b>
<b>Transmisión horizontal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Monta natural con toros positivos a leucosis</i></li><li>• <i>Secreciones nasales y saliva</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Agujas, instrumentos quirúrgicos, guantes de palpación, tatuadores contaminados</i></li><li>• <i>Leche infectada</i></li><li>• <i>Inseminación artificial</i></li><li>• <i>Insectos tabánidos</i></li></ul>
<b>Transmisión vertical</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Intrauterina</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Calostro</i></li></ul>

El virus está presente mayormente en linfocitos y puede ser hallado en sangre, leche y masas tumorales (Brujeni *et al.*, 2016; Úsuga *et al.*, 2017; Mekata *et al.*, 2018). Los bovinos más susceptibles llegan a ser infectados por exposición a linfocitos infectados, y no por virus libre (Scott *et al.*, 2011; Constable *et al.*, 2017), debido a que el virus es altamente susceptible al medio ambiente (EFSA, 2015). Además, la transmisión natural ocurre mayormente en bovinos de más de un año de edad, cuando ingresan al grupo de reproducción, con un riesgo aparentemente incrementado de infección durante el período periparto y después de ingresar al hato de ordeño (Merlini *et al.*, 2016). Hay evidencia de que la leche infectada con el virus puede transmitir la enfermedad en terneros neonatos, pero las inmunoglobulinas presentes en el calostro pueden evitar la infección oral (Dimmock *et al.*, 1991). Gutiérrez *et al.* (2014) demostraron que las inmunoglobulinas adquiridas por los terneros neonatos disminuyen paulatinamente entre los tres y seis meses de edad. Desde esta edad hasta los 12 meses, los terneros son escasamente manipulados (Thompson y Goodrich, 2018). Esto sugiere que las secreciones vaginales, exudados, placenta y los instrumentos contaminados de la inseminación y el parto pueden servir como fuente de células sanguíneas infectadas (Rodríguez *et al.*, 2011; Constable *et al.*, 2017; Ruiz *et al.*, 2018).

### **2.3.1. Transmisión horizontal**

#### **2.3.1.1. Transmisión por contacto directo**

La transmisión por contacto físico directo requiere del intercambio de material biológico desde un bovino infectado con el VLB a otro susceptible. A su vez, las células infectadas requieren de la alteración de las barreras corporales para pasar a través del epitelio intacto o mucosa (EFSA, 2015). En Japón, Mekata *et al.* (2015) estudiaron la epidemiología de la infección por el VLB y su fuente infecciosa en un área local. Su estudio incluyó 117 bovinos Negros Japoneses con un sistema de alimentación colectiva. Ellos hallaron que los establos con animales hacinados tenían una mayor seroprevalencia que los establos con menor número de animales, sugiriendo que un ambiente con alta densidad de animales y el sistema de alimentación utilizado pueden incrementar la oportunidad de contacto entre animales infectados y no infectados.

Por otra parte, Yuan *et al.* (2015) confirmaron que se puede detectar el VLB en muestras de secreción nasal y saliva. Ellos compararon la carga proviral del VLB en muestras de 50 bovinos, incluyendo 50 muestras sanguíneas, 48 de secreciones nasales y 47 de saliva, encontrando que las muestras de secreción nasal y saliva que eran positivas correspondían a las muestras de sangre que también eran positivas. A pesar de que las cargas provirales en las muestras de sangre eran mucho mayores que en las muestras de secreción nasal y saliva, este estudio propone que el contacto directo prolongado entre bovinos infectados y no infectados debe ser considerado un factor de riesgo para la transmisión del VLB.

Con relación al contacto sexual, es probable que los toros positivos al VLB utilizados para monta natural y con infecciones en el tracto reproductivo que causen un incremento del número de linfocitos infectivos en el eyaculado, puedan diseminar la infección a vacas y vaquillas susceptibles (Scott *et al.*, 2011; Thompson y Goodrich, 2018). En el año 2012, Erskine *et al.* determinaron la prevalencia y los factores de riesgo para la LEB en 113 hatos lecheros de Michigan, Estados Unidos. Uno de sus hallazgos fue que la reproducción de

vaquillas utilizando exclusivamente inseminación artificial estuvo asociada con una disminución de la prevalencia de la LEB según lo comparado con el uso de toros para monta natural, planteando que, como con la ruta hematógica, el riesgo de transmisión por semen depende de la exposición total, es decir, la cantidad de servicios que realiza un toro infectado, y la posibilidad de que la monta natural origine trauma vaginal.

### **2.3.1.2. Transmisión indirecta iatrogénica**

La transmisión viral iatrogénica en bovinos ha sido asociada con la reutilización de guantes de examinación rectal, agujas e instrumentos quirúrgicos, artefactos de restricción, artefactos para tatuajes y aretados, y materiales para la atención del parto contaminados con sangre que contiene linfocitos infectados (Erskine *et al.*, 2012; Pinheiro Junior *et al.*, 2013; MacLachlan y Dubovi, 2017). La transmisión puede ocurrir con el intercambio de pequeños volúmenes de sangre. Se ha reportado que un volumen de 0.1 µl conteniendo  $10^3$  linfocitos infectados es capaz de transmitir el virus (Dimmock *et al.*, 1991). Incluso, la infección puede ser transmitida vía intradérmica en la prueba de tuberculina (Constable *et al.*, 2017).

Las investigaciones realizadas por Erskine *et al.* (2012) y Pinheiro Junior *et al.* (2013) coincidieron al encontrar que la mayor manipulación de animales sin tomar medidas de bioseguridad ni desinfección de los equipos, ya sea en el parto o en inseminación artificial, la reutilización de agujas hipodérmicas, el uso de equipos de descorne sin desinfectar entre animales y el aumento de uso de productos inyectables en las vacas lecheras son factores de riesgo para la transmisión del VLB, aunque la oportunidad de transmisión depende en gran medida de la carga proviral de los animales infectados. Erskine *et al.* (2012) también hallaron que las vacas sometidas a programas sofisticados de vacunación y reproducción tienen una cantidad de inyecciones que excede al manejo típico y, por lo tanto, también están en mayor riesgo de ser infectadas con el VLB.

### 2.3.1.3. Transmisión indirecta por insectos

Experimentalmente, el virus ha sido transmitido por el tábano *Tabanus fuscicostatus*, desde bovinos positivos a la infección hacia animales seronegativos (Ohshima *et al.*, 1981). Los tábanos toman cantidades relativamente grandes de sangre, tienen una picadura dolorosa y frecuentemente son interrumpidos en su alimentación, motivo por el cual deben terminar de alimentarse sobre otros animales (Constable *et al.*, 2017).

Se piensa que esta conducta de los tábanos, la gran cantidad de moscas en ciertas épocas del año, especialmente en verano, y el bajo volumen de sangre necesario para transmitir linfocitos infectados con el VLB pueden estar influenciando la prevalencia de la LEB en ciertos países (EFSA, 2015). En Japón, Kobayashi *et al.* (2015) realizaron una investigación para evaluar si el riesgo de seroconversión de bovinos no infectados estaba influenciado por el estado de infección de bovinos criados cerca a los primeros. Ellos utilizaron dos grupos de animales en corrales adyacentes: bovinos no infectados con bovinos vecinos no infectados, como el grupo no expuesto al virus; y bovinos no infectados con bovinos vecinos infectados, como el grupo expuesto al VLB. Sus resultados muestran que los bovinos no infectados en el grupo expuesto seroconvirtieron mucho más pronto que los bovinos no expuestos, sugiriendo que la transmisión viral se realizó a través de moscas tabánidas presentes en esos establos en el período del estudio con lo que proponen que se tome en cuenta la presencia de moscas como un factor de riesgo para la transmisión del VLB.

Igualmente, Kohara *et al.* (2018) realizaron un estudio de campo durante tres años para determinar el potencial de las moscas presentes en establos como un factor de riesgo para la transmisión del VLB. Este estudio determinó que la tasa de conversión de animales positivos al VLB durante el verano fue mayor que durante el invierno en un modelo de establo lechero, donde muchas moscas de establo fueron observadas durante el verano. Para corroborar sus observaciones, se eliminaron las moscas y se realizaron algunas medidas para prevenir la presencia del insecto en el siguiente verano y la tasa de conversión de animales seropositivos disminuyó significativamente en comparación a la ausencia de medidas de control de moscas. Este trabajo concluye que el control

de vectores utilizando medidas de eliminación de moscas puede disminuir la transmisión del VLB.

## **2.3.2. Transmisión vertical**

### **2.3.2.1. Transmisión directa intrauterina**

La transmisión transplacentaria o intrauterina no parece particularmente eficiente ya que menos del 10% de los terneros nacidos de madres infectadas son positivos al parto (Meas *et al.*, 2002). Además, los terneros luego son protegidos por varios meses por las inmunoglobulinas maternas (Ruiz *et al.*, 2018).

Las mayores tasas de infección *in utero* han sido observadas en hatos con una prevalencia bastante alta de vacas con linfocitosis persistente o en hatos con una alta incidencia de linfosarcomas (Sajiki *et al.*, 2017). Por lo tanto, estos bovinos representan un alto riesgo para la transmisión vertical. Los terneros infectados *in utero* adquieren inmunoglobulinas después de la ingestión de calostro y las mantienen aproximadamente hasta los seis meses de edad (Ruiz *et al.*, 2018; Thompson y Goodrich, 2018).

La investigación realizada por Sajiki *et al.* (2017) tuvo por objetivo confirmar la infección intrauterina con el VLB en dos terneros nacidos vía cesárea de madres con alta carga viral. Ellos detectaron el VLB en la sangre del cordón umbilical y la placenta, y los terneros recién nacidos mostraron una secuencia de nucleótidos del VLB idéntica a la de sus madres antes de la ingestión de calostro. Este trabajo muestra una evidencia directa de la transmisión intrauterina del VLB en vacas preñadas con alta carga viral a su descendencia proponiendo que deben instaurarse medidas de control del VLB enfocadas en las vacas que presentan alta carga del virus.

En relación con la transferencia de embriones, embriones fertilizados de donadoras infectadas con el BLV han sido transferidos sin infección del feto.

Hare *et al.* (1985) lograron que estos embriones transferidos no originaran inmunoglobulinas en las receptoras ni en los terneros que nacieron debido a que utilizaron embriones con la zona pelúcida intacta, concluyendo que es posible realizar transferencia embrionaria desde donadoras infectadas con el VLB sin el riesgo de transmitir el virus a las receptoras o a las crías.

### **2.3.2.2. Transmisión indirecta por calostro y leche**

La transmisión del VLB a través del calostro y la leche suele ser bastante común. Es más probable que los terneros sean infectados a través de la ingestión de leche o calostro infectivo proveniente de vacas con altas cargas virales (Gutiérrez *et al.*, 2015; MacLachlan y Dubovi, 2017).

La transmisión vía calostro y leche infectados es posible por el pasaje de linfocitos a través del epitelio de la mucosa intestinal durante las primeras horas de vida. Sin embargo, el riesgo de infección por esta ruta podría estar reducido debido a la presencia de inmunoglobulinas maternas en el calostro y la leche (Ruiz *et al.*, 2018; Thompson y Goodrich, 2018). Por lo tanto, los linfocitos presentes en la leche y el calostro representan una fuente potencial de diseminación del virus.

Un estudio encontró que sólo el 8.7% de terneros nacidos de madres positivas al VLB que recibieron calostro de sus madres y que luego fueron alimentados con leche de vacas libres de infección se volvieron positivos al VLB, mientras que un 16.7% de los terneros nacidos de las madres positivas al VLB, que recibieron calostro y leche de sus madres se volvieron positivos al VLB. Por el contrario, 27% de los terneros nacidos de madres negativas al VLB, que recibieron calostro de sus madres y que fueron alimentados con leche de vacas infectadas, se convirtieron en positivos al VLB (Romero *et al.*, 1983). Esto demuestra que no sólo el calostro es una fuente de contagio del VLB, también la alimentación con leche de vacas infectadas con el VLB es una fuente importante de contagio (Ruiz *et al.*, 2018).

Por otra parte, en Gran Bretaña, Choudhury *et al.* (2014) hallaron tres casos de terneros que salieron positivos en un hato libre de LEB. En ese establo no había evidencia de que los animales estuvieran infectados con el VLB, sin embargo, la investigación que realizaron reveló que los terneros habían sido alimentados con un reemplazo comercial de calostro que había sido producido fuera del país y se consideró que las inmunoglobulinas contra el VLB podrían haber estado presentes en el producto comercial de calostro originando la seropositividad en esos animales. Además, luego de varios análisis seriados, los títulos serológicos disminuyeron, apoyando la teoría de las inmunoglobulinas adquiridas a través del calostro comercial. Finalmente, ellos recomiendan la adquisición de calostro comercial de países libres de LEB para evitar la confusión en los programas de control y erradicación.

#### **2.4. Zoonosis y transmisión interespecies**

Aunque los bovinos domésticos y los búfalos de agua son los hospederos naturales del VLB (Molnár *et al.*, 2000), muchas otras especies pueden ser infectadas experimentalmente, tales como conejos, ratas, pollos, cerdos, cabras y ovejas (Gatei *et al.*, 1989; Camargos *et al.*, 2014; MacLachlan y Dubovi, 2017). La transmisión experimental de la infección utilizando material tumoral, sangre infectada o virus de cultivo tisular puede ser lograda en bovinos, ovinos y cabras, y aparentemente también en chimpancés, pero los tumores sólo son producidos en las tres especies de rumiantes (Gatei *et al.*, 1989; Florins *et al.*, 2007).

Existen algunos reportes que indican que el VLB está relacionado con el cáncer de mama en los humanos, indicando un comportamiento zoonótico del virus. En el año 2006, Ochoa-Cruz *et al.* determinaron la presencia del VLB en 56 casos de cáncer de mama en un hospital de Bogotá, Colombia. Ellos utilizaron la técnica de inmunoperoxidasa en tejidos adquiridos de tumores mamarios para detectar la glucoproteína gp51 del VLB en el citosol de las células tumorales. Sus resultados mostraron que un 7% de las muestras fueron positivas, indicando que el virus estuvo presente en los humanos y confirmando que las células humanas son susceptibles a la infección por el VLB.

Actualmente, Buehring *et al.* (2017) utilizando las técnicas de PCR *in situ* y la secuenciación de ADN, fueron capaces de detectar el VLB en tejido mamario humano en un estudio que involucró a 96 mujeres en Australia. Sus resultados indican la detección de ADN del VLB en el tejido mamario de 40 mujeres de un total de 50 (80%) con cáncer mamario frente a 19 de 46 mujeres (41%) sin historia de cáncer mamario, sugiriendo que existe una relación entre la infección con el VLB y el desarrollo de cáncer mamario. De forma similar, Lawson *et al.* (2018) en su revisión sobre virus oncogénicos y cáncer mamario en humanos indican que el VLB pueden ser una causa directa de la aparición de esta neoplasia. Aunque muestran que la evidencia es sustancial, sugieren que no es concluyente y que el VLB puede formar parte de un complejo de virus oncogénicos que deberían ser considerados como una causa directa de cáncer mamario en los humanos.

A nivel alimentario, Úsuga *et al.* (2017) determinaron la presencia del VLB en 133 muestras de leche de vacas Holstein en tres hatos lecheros de Medellín y Belmira en Antioquia, Colombia con una seroprevalencia de casi 80%, lo que indica que la leche de consumo humano está infectada con el VLB. Igualmente, Olaya *et al.* (2017) hallaron ADN proviral en leche fresca y carne cruda de bovinos utilizando una prueba PCR anidada sugiriendo que el ingreso del VLB a los humanos puede ser a través del consumo de alimentos infectados.

Por otra parte, en la investigación realizada por Duncan *et al.* (2005) utilizando también la técnica de PCR *in situ*, se determinó la presencia del VLB en un linfosarcoma tímico en una vaquilla de 18 meses que murió repentinamente. El ADN proviral del VLB fue detectado en los linfocitos presentes en el timo, así como en células epiteliales del hígado y riñón, concluyendo que los linfomas tímicos pueden estar relacionados con la LEB y que el VLB puede tener un mayor tropismo celular de lo que previamente se había supuesto.

## **2.5. Fisiopatología**

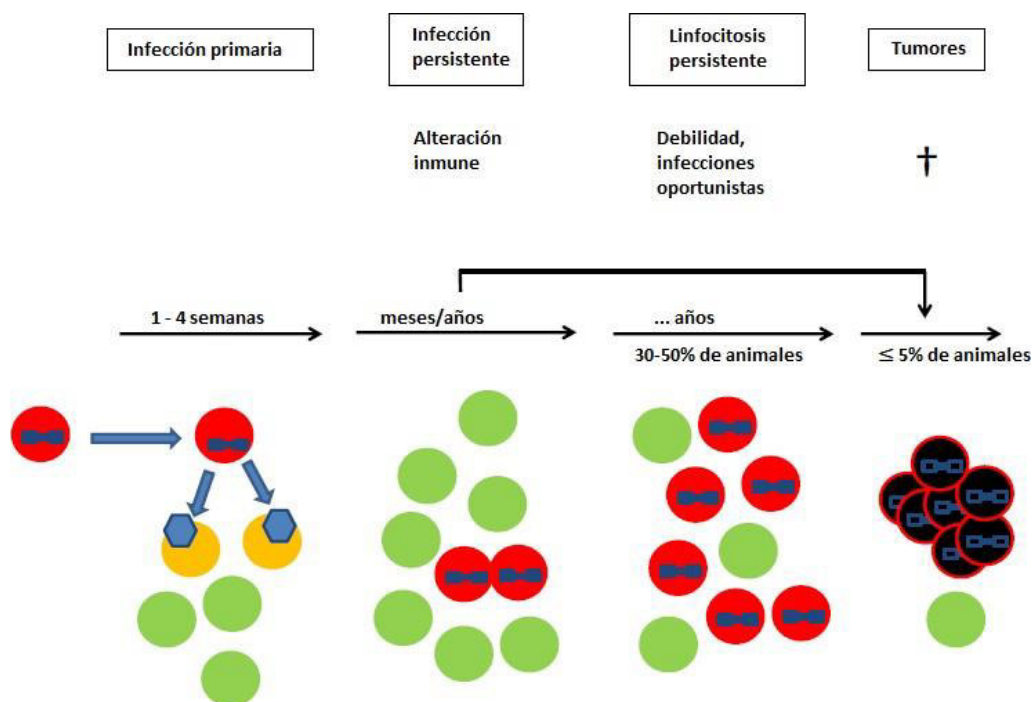
La célula diana de infección del VLB es el linfocito B, aunque los monocitos y macrófagos también pueden ser infectados (MacLachlan y Dubovi, 2017).



Después de la infección, el genoma ARN viral es transcrito de forma reversa hacia una copia de ADN, que se integra en el genoma de la célula hospedera. Usando esta estrategia de replicación los retrovirus llegan a ser parte del genoma de la célula hospedera y son pasados a toda la progenie de las células infectadas durante la mitosis (EFSA, 2015). El genoma proviral del VLB contiene elementos reguladores que codifican las proteínas Tax y Rex que pueden activar oncogenes celulares. Esta activación causa la alteración del sistema inmune y se origina una proliferación crónica de naturaleza linfoide (Rodríguez *et al.*, 2011).

La figura 2 muestra un esquema del desarrollo de la LEB. La infección primaria se origina cuando un linfocito infectado (círculo rojo) con una copia integrada del VLB en su genoma o provirus (en azul) es transmitido a un animal susceptible. Este provirus es transmitido a otros linfocitos no infectados (círculos amarillos) iniciando una respuesta inmune. También los linfocitos infectados se multiplican por mitosis debido a la proliferación natural de células B. Esta fase se extiende por varios meses e incluso años y está caracterizada por una alteración del sistema inmune con sobreexpresión de citoquinas, lo que origina una infección persistente (EFSA, 2015). Es así como el animal infectado permanece como una fuente de infección permanente, independientemente de la presencia simultánea de inmunoglobulinas específicas (Blagitz *et al.*, 2017).

En casi 30% de los animales infectados, la cantidad de linfocitos periféricos se incrementa por encima de los niveles fisiológicos. Durante esta fase de linfocitosis persistente, el animal puede mostrarse débil y propenso a otras infecciones tales como mastitis, neumonía o diarrea, lo que origina una pérdida de condición corporal y una disminución general de su producción (EFSA, 2015). Posterior y usualmente después de varios años, algunos linfocitos infectados experimentan mutaciones genéticas (círculos negros) dentro o fuera de los nódulos linfáticos (Duncan *et al.*, 2005). Se ha determinado que las proteínas reguladoras Tax y Rex son las causantes de la transformación neoplásica de los linfocitos (Markey *et al.*, 2013), dando origen a la formación de tumores llamados linfosarcomas (figura 3).



**Figura 3. Esquema de las fases de desarrollo de la leucosis enzoótica bovina.**

Fuente: EFSA (2015).

Después de la infección con el VLB, las inmunoglobulinas específicas pueden ser detectadas dentro de unas pocas semanas y tienden a persistir durante la vida del animal (Blagit *et al.*, 2017). Tanto la proteína de la envoltura viral gp51 como la proteína p24 de la cápside inducen respuestas humorales particularmente fuertes y también son detectadas inmunoglobulinas hacia la proteína viral Tax (Frie y Coussens, 2014). También son inducidos linfocitos T citotóxicos específicos al virus, pero a pesar de la robusta respuesta inmune antiviral del hospedero, la latencia del virus evita su eliminación (Somura *et al.*, 2014; MacLachlan y Dubovi, 2017). Por otro lado, que el ADN proviral permanezca transcripcionalmente activo o silente depende principalmente de las muchas condiciones celulares e inmunológicas del hospedero (EFSA, 2015).

Ambas, la inmunidad humoral y mediada por células son inducidas en la infección natural por el VLB (Blagit *et al.*, 2017). Aunque el VLB se halla

principalmente en los linfocitos B, ha sido detectado provirus del VLB en el ADN de células T CD2<sup>+</sup>, células T CD3<sup>+</sup>, células T CD4<sup>+</sup>, células T CD8<sup>+</sup>, monocitos y granulocitos infectados, pero de animales clínicamente sanos (Azedo *et al.*, 2011; Frie y Coussens, 2014). El tiempo desde la infección hasta el desarrollo de inmunoglobulinas puede ser desde 2 semanas hasta de 12 semanas (EFSA, 2015).

## **2.6. Signos clínicos**

Se reconocen tres formas de presentación de la LEB: la infección aleucémica y asintomática, la LEB con linfocitosis persistente y sin signos clínicos obvios, y la LEB con formación de linfosarcomas, que se observa principalmente en bovinos adultos (Constable *et al.*, 2017; Juliarena *et al.*, 2017). Los animales con alteraciones linfocíticas e inmunosupresión serán propensos a otras enfermedades infecciosas (EFSA, 2015; MacLachlan y Dubovi, 2017).

Los bovinos afectados por la LEB generalmente se presentan con una historia de pérdida de condición corporal, una caída abrupta en la producción láctea, aumento del tamaño de los nódulos linfáticos periféricos, exoftalmos y anorexia parcial o completa. Otros signos clínicos pueden incluir diarrea, ataxia, paresia, cetosis e infertilidad (Angelos y Thurmond, 2015). Pandey *et al.* (2016) reportaron dos casos de vacas Holstein de tres años de edad en lactación que fueron perdiendo peso progresivamente. También mostraron una marcada reducción en la producción láctea, linfadenopatía y constipación. La detección del VLB en ambos casos sirvió para que se analizara serológicamente el hato de donde provenían estos animales, donde se llegaron a detectar cinco casos más en vacas aparentemente saludables, sugiriendo que estos animales estaban en la fase subclínica de la enfermedad.

Juliarena *et al.* (2017) indican que las masas tumorales se presentan después de un largo período de latencia que puede ir desde uno a ocho años. Según lo descrito por estos autores, las lesiones generalmente serán masas tumorales firmes, blancas, o serán infiltraciones difusas en cualquier órgano, con una mayor

frecuencia en abomaso, corazón, nódulos linfáticos viscerales y periféricos, bazo, útero y riñones. Las masas tumorales que crecen dentro del animal afectado causarán una debilidad lenta y progresiva e incluso si hay compresión de algunos nervios puede incluso observarse parálisis (Scott *et al.*, 2011). Los nódulos linfáticos periféricos que típicamente son hallados aumentados de tamaño son los preescapulares, femorales, supramamarios e ilíacos (Angelos y Thurmond, 2015).

## 2.7. Diagnóstico

Uno de los primeros métodos para diagnosticar la LEB consistió en el uso de las claves de Göttingen, también llamadas claves de Bendixen, para detectar los cambios leucocitarios que se producen en los animales positivos al virus (Pulido *et al.*, 2017; Mekata *et al.*, 2018). Este método se basa en la clasificación de los bovinos en tres grupos de los valores de linfocitos de acuerdo con su edad, donde en el grupo I están los animales con valores linfocíticos normales, en el grupo II los animales con valores sospechosos y en el grupo III los animales leucémicos (Cuadro 4) (Bendixen, 1963).

**Cuadro 4. Clasificación de las claves hematológicas de Bendixen**

<b>Edad (años)</b>	<b>Valores normales</b>	<b>Valores sospechosos</b>	<b>Valores positivos a linfocitosis</b>
0 – 1	10,000	10,000 - 13,000	13,000
1 – 2	9,000	9,000 - 12,000	12,000
2 – 3	7,500	7,500 - 10,000	10,000
3 – 6	6,500	6,500 - 9,000	9,000
> 6	5,500	5,500 - 7,500	7,500

Fuente: Bendixen (1963).

Los primeros estudios realizados por Bendixen (1963) hallaron una diferencia significativa en los valores de linfocitos según edad de los bovinos, observando

que los valores disminuyen según se incrementa la edad del animal. Estas claves aún sirven de herramienta en algunos países para hacer la detección de animales con linfocitosis persistente debido a su facilidad de ejecución en el campo (Pulido *et al.*, 2017). No obstante, Mekata *et al.* (2018) indican que estas claves deben ser construidas en base a la raza de bovino pues hallaron una diferencia de hasta 20% de animales positivos no detectados utilizando las claves de Bendixen, creadas para uso en bovinos lecheros daneses, con las claves creadas por ellos para bovinos de carne japoneses. Su estudio sugiere que la construcción de claves hematológicas específicas por raza puede mejorar la detección de bovinos con linfocitosis persistente.

Por otro lado, si bien los análisis hematológicos se utilizan para corroborar algunos signos clínicos en bovinos con leucosis (Pandey *et al.*, 2016), también se utilizan para determinar la cantidad de leucocitos (Mekata *et al.*, 2018) e incluso estimar la carga proviral en sangre (Nakada *et al.*, 2018). Mekata *et al.* (2018) utilizaron la prueba de Bendixen para clasificar bovinos positivos a leucosis bovina de acuerdo con su conteo linfocítico absoluto. Su estudio determinó que los bovinos negativos a LEB y los bovinos Negros Japoneses positivos tuvieron conteos de linfocitos significativamente inferiores a los bovinos Holstein positivos al virus.

En cuanto al estudio realizado por Nakada *et al.* (2018), ellos desarrollaron un método cuantitativo para estimar la carga proviral del VLB por microlitro de sangre en bovinos Holstein. Para ello utilizaron muestras de sangre tomadas de la vena yugular de los animales y el conteo de linfocitos fue realizado utilizando un analizador hematológico automático. Su método fue comparado con una prueba PCR y hallaron que los valores de carga proviral estimados con el analizador tenían una fuerte correlación con los valores medidos por PCR, concluyendo que su método puede proporcionar una alternativa más rápida y de menor costo para facilitar la detección y segregación de bovinos con LEB.

Ahora ya no utilizan con regularidad las claves hematológicas debido a su falta de sensibilidad y porque aparecieron pruebas más sofisticadas y de mayor poder (EFSA, 2015). La OIE (2012) indica que existen dos formas de diagnóstico reconocidas y validadas para determinar un animal positivo al VLB. La primera

forma es la identificación del agente y la otra forma comprende el grupo de las pruebas serológicas para detectar anticuerpos al virus. Para la identificación del agente se utiliza el aislamiento y confirmación mediante el radioinmunoensayo (RIA), la prueba de ELISA, la prueba AGID y PCR. Por otro lado, las pruebas para detectar anticuerpos son ELISA directa, indirecta y AGID (Cuadro 5) (EFSA, 2015).

**Cuadro 5. Uso práctico de los métodos de diagnóstico para leucosis bovina**

<b>Categoría animal</b>	<b>Prueba</b>	<b>Período recomendado</b>
Bovinos adultos infectados recientemente	PCR	Detección de genoma 5-7 días post-infección
	ELISA	Detección de anticuerpos 2-3 semanas post-infección
	AGID	Detección de anticuerpos 3-12 semanas post-infección
Bovinos adultos con linfocitosis persistente	Claves hematológicas	Uno a tres años post-infección
Bovinos adultos con linfosarcomas	Signos clínicos	Tres a ocho años post-infección
Terminos recién nacidos	PCR	Inmediatamente después del nacimiento antes de la ingestión de calostro
	ELISA/AGID	Seis meses postparto cuando ya no existen anticuerpos calostrales

Inicialmente, el diagnóstico de la infección por el VLB era confirmado demostrando la presencia de inmunoglobulinas específicos mediante la prueba

AGID (Scott *et al.*, 2011). Sin embargo, la aparición de la prueba de ELISA, más sensible que la prueba AGID y de un costo similar, hizo que se generalizara la utilización de esta última (OIE, 2012). También era común el conteo de linfocitos sanguíneos para el diagnóstico de laboratorio. Sin embargo, la linfocitosis no está presente en todos los casos y ahora se utilizan las pruebas como citometría de flujo y serológicas como para detectar inmunoglobulinas específicas al virus para el diagnóstico y la erradicación (Markey *et al.*, 2013).

Las pruebas serológicas estándar para el VLB involucran la identificación de inmunoglobulinas contra la proteína gp51 de la envoltura. Existen kits comerciales de ELISA para el diagnóstico del VLB que pueden detectar inmunoglobulinas a la proteína gp51 en suero o leche. También existe un ELISA para detectar el antígeno p24 recombinante (Angelos y Thurmond, 2015). También están disponibles un ELISA indirecto y uno de bloqueo que además pueden ser diseñados para utilizarse en muestras de leche en vacas en ordeño o muestras suero en terneros y toros (OIE, 2012; Markey *et al.*, 2013).

Además de las pruebas AGID y ELISA, se ha desarrollado una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizada para la detección de provirus en linfocitos de sangre periférica. Es útil como una prueba confirmatoria en casos individuales, como un apoyo a las pruebas serológicas de gran escala (Markey *et al.*, 2013), y en casos especiales tales como el análisis de terneros que pueden tener inmunoglobulinas calostrales, diferenciar el origen de tumores y para resolver casos dudosos o débilmente positivos del ELISA (OIE, 2012).

## **2.8. Diagnóstico diferencial**

La LEB debe ser diferenciada de la indigestión vagal, timpanismo, debilidad de los miembros posteriores por empiema vertebral o botulismo debido a la presión que ejerce el incremento de tamaño de los nódulos linfáticos sobre algunas terminaciones nerviosas (Constable *et al.*, 2017). Los linfosarcomas deben ser diferenciados de otras masas tumorales o abscesos (Scott *et al.*, 2011). Igualmente, se debe diferenciar la LEB de la leucosis bovina esporádica



que usualmente afecta a terneros y bovinos adultos jóvenes (Markey *et al.*, 2013). Además, se recomienda realizar un diagnóstico diferencial con enfermedades que causan emaciación progresiva, disminución de la producción láctea progresiva, hemorragias internas e incluso insuficiencia cardíaca que puede originarse cuando aparece un linfoma en la pared cardíaca (Thompson y Goodrich, 2018).

## **2.9. Importancia económica de la enfermedad**

La importancia económica de la LEB varía de acuerdo con el tipo de producción. Los productores tendrán pérdidas económicas asociadas con la muerte del animal, particularmente de bovinos genéticamente valiosos y que poseen alelos BoLA (Pokorska *et al.*, 2018), pérdida de producción láctea, costos del tratamiento de un animal enfermo, costos de diagnóstico, y costos por el reemplazo prematuro por los bovinos muertos o descartados como resultado de la enfermedad (Angelos y Thurmond, 2015). También se considera un costo oculto la perpetuación de bovinos infectados con el VLB vía infección *in utero* de terneros nacidos de madres con LEB (Sajiki *et al.*, 2017).

Diversos autores han demostrado que la LEB causa un perjuicio en la producción láctea y hasta en la reproducción de los bovinos afectados. Romero *et al.* (2015) determinaron que las vacas con LEB tenían mayores intervalos entre partos y más servicios por concepción que las vacas seronegativas concluyendo que el VLB puede afectar el plan reproductivo en los establos. Por otra parte, tanto Abdalla *et al.* (2016) y Norby *et al.* (2016) demostraron que existe una correlación entre el aumento de las células somáticas y la disminución de la producción láctea en las vacas infectadas con el VLB. Abdalla *et al.* (2016) sugieren que un aumento en el conteo de células somáticas podría ser un rasgo indicador de LEB y que debe tomarse en cuenta para el diagnóstico, mientras que Norby *et al.* (2016) enfatiza que la disminución de la producción láctea en las vacas infectadas con el VLB disminuirá la rentabilidad de la crianza.

No existe tratamiento para la LEB, aunque puede ser indicada una terapia de soporte para reducir el malestar del animal y prolongar su vida lo suficiente para recuperar óvulos, embriones o terneros valiosos, o para obtener semen (Hare *et al.*, 1985; Angelos y Thurmond, 2015). Por lo tanto, es imperativo controlar, erradicar y prevenir la presentación de la enfermedad en los bovinos.

## **2.10. Factores que afectan el progreso de un plan de erradicación**

El tiempo requerido para obtener hatos libres del VLB depende de la prevalencia inicial de la infección, el grado en el cual el ganadero se adhiere a las medidas sanitarias recomendadas y la aceptación a descartar rápidamente los bovinos positivos al VLB. En hatos con pocos animales infectados con el VLB es posible descartar a los animales positivos tan pronto como son identificados (Acaite *et al.*, 2007).

Por otra parte, para la mayoría de hatos, el control y la erradicación de la infección por el VLB requerirá de modificaciones en las instalaciones, alteración de las prácticas de manejo y vigilancia serológica al menos anualmente (Juliarena *et al.*, 2017). Planificar un programa de control debe incluir un análisis costo-beneficio para evaluar el potencial retorno de la inversión. El beneficio financiero de un programa de control del VLB ha sido documentado en hatos donde la prevalencia de la infección por el VLB es mayor de 12.5%, y en la región de Lazio, Italia, se ha llegado a invertir más de 6 millones de euros para implementar un programa de erradicación de LEB (Caminiti *et al.*, 2016).

### **2.10.1. Prevalencia inicial del hato**

Si la prevalencia inicial es muy alta, la transmisión horizontal es más difícil de controlar. En hatos con prevalencias menores a 50% los mecanismos de control pueden llegar a crear un escenario favorable para la erradicación (Maresca *et al.*, 2015). En hatos con alta prevalencia (60-80% de bovinos infectados), aparentemente existen demasiados animales positivos que tienen un papel significativo en la transferencia horizontal, haciendo difícil la erradicación o

imposible si no se logra la separación de animales positivos y negativos (Brunner *et al.*, 1997).

#### **2.10.2. Nivel de prioridad y compromiso para la erradicación**

Si el propietario de los animales elige adoptar solamente algunas medidas de manejo sugeridas, el progreso hacia la erradicación usualmente es muy lento. Esto es más notorio si la prevalencia inicial de la infección con el VLB es alta (Maresca *et al.*, 2015). Dependiendo del establo y el tipo de manejo, los cambios que se sugieran pueden ser costosos, imprácticos o laboriosos. A menos que en los establos se priorice la erradicación del VLB, estos cambios usualmente no ocurren y la persistente transmisión horizontal evita que se logre con éxito la erradicación (Juliarena *et al.*, 2017). Algunos propietarios cambian sus actitudes drásticamente cuando pierden la oportunidad de vender animales o subproductos debido a que en su establo tienen animales positivos al VLB (Brunner *et al.*, 1997).

#### **2.10.3. Densidad de animales**

Se ha determinado que los hatos con mayor prevalencia de la LEB son aquellos en los que las instalaciones tienen mucha densidad animal o los animales están hacinados. Un estudio ha determinado que hay presencia de linfocitos infectados en descargas comunes como la nasal y la saliva (Yuan *et al.*, 2015), lo que origina una mayor oportunidad de infectar animales negativos ya que estarán en estrecho contacto con los animales positivos (Brunner *et al.*, 1997).

#### **2.10.4. Frecuencia de análisis**

Para que un programa de control y erradicación funcione, es necesario que cada establo sea analizado a intervalos regulares para determinar si las medidas tomadas están funcionando (Lojkić *et al.*, 2013). Si el análisis indica que la incidencia de la enfermedad está disminuyendo, significa que se han tomado las

medidas indicadas para ese estable. Si la incidencia aumenta o no disminuye, se deben sugerir cambios o corroborar que las medidas adoptadas están siendo implementadas correctamente (Ruiz *et al.*, 2018).

Se recomienda que el análisis del hato se realice cada seis meses en bovinos a partir de los seis meses de edad (Brunner *et al.*, 1997). Cuando este esquema es mantenido en el tiempo, se logra identificar el grupo etario en el que ocurren más seroconversiones. Esto no es posible si el análisis es realizado con menor frecuencia (Juliarena *et al.*, 2017). Además, el análisis frecuente mejora la oportunidad de verificar que un animal que salió negativo siga siendo negativo en el tiempo (Lojkić *et al.*, 2013).

#### **2.10.5. Oportunidad para realizar el descarte de animales positivos**

Muchos criadores pueden negarse a descartar vaquillas positivas nacidas de vacas valiosas, o se niegan a descartar vacas positivas que llevan bastante tiempo en el hato. Si estos animales están infectados, su presencia proporciona una oportunidad para la transmisión horizontal persistente. Consecuentemente, la erradicación se retrasa significativamente en estos hatos (Brunner *et al.*, 1997), a menos que existan políticas de compensación o reposición subsidiada de animales, lo que hará que los criadores sean más propensos a participar en los programas de erradicación (Caminiti *et al.*, 2016).

### **2.11. Estrategias de control y erradicación**

#### **2.11.1. Remoción de animales (análisis y eliminación)**

La detección de los animales positivos al VLB y su eliminación o descarte del hato es la medida más eficaz para erradicar la enfermedad como ha sido exitosamente demostrado en algunos países europeos y escandinavos (Noutio *et al.*, 2003; Acaite *et al.*, 2007). Sin embargo, intentos similares en otros países

no han sido exitosos. En Norteamérica, los propietarios han emprendido voluntariamente programas de prueba y remoción, pero no existen programas nacionales. Tales programas requieren generalmente el análisis a intervalos de dos a tres meses, removiendo los bovinos positivos inmediatamente (MacLachlan y Dubovi, 2017).

Para que esta estrategia sea efectiva, se requiere la identificación con un método serológico o genómico y el descarte inmediato de los animales positivos, por lo tanto, su ventaja radica en que se puede lograr la erradicación en un período relativamente breve en comparación con otras alternativas (Caminiti *et al.*, 2016). Aunque este método es eficiente, tiene sus restricciones, incluyendo la tasa inicial de prevalencia, que no debe ser muy alta debido al alto costo de esta estrategia (Ruiz *et al.*, 2018).

Esta estrategia puede estar bien justificada en animales con alto valor genético, así como para la exportación de bovinos y sus productos hacia países libres del VLB (OIE, 2012). Además, está influenciada por el método de diagnóstico elegido, la posibilidad de realizar el descarte prematuro y el reemplazo con animales negativos. También debe considerarse la pérdida de potencial genético y reproductivo (Rodríguez *et al.*, 2011).

### **2.11.2. Vacunación**

Cuando la prevalencia de una enfermedad es muy alta y no factible realizar el descarte de los animales positivos, se recomienda instaurar un programa de vacunación. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos que se vienen realizando en las últimas décadas, no se ha logrado desarrollar una vacuna contra el VLB (Rodríguez *et al.*, 2011; OIE, 2012). A pesar de los muchos estudios realizados, en la actualidad no hay vacunas que ofrezcan protección eficaz contra la infección por el VLB (Angelos y Thurmond, 2015; Otsuki *et al.*, 2015). En el cuadro 6 se puede observar un resumen de las vacunas que se están desarrollando evitar la infección con LEB.

**Cuadro 6. Vacunas en desarrollo para la prevención de leucosis bovina**

<b>Tipo de vacuna</b>	<b>Comentario</b>	<b>Referencia</b>
Vacuna a virus inactivado	Inducen una respuesta inmune humoral fuerte con una baja dosis de desafío viral pero los animales vacunados llegan a ser infectados cuando la dosis de desafío es alta	Fukuyama <i>et al.</i> (1993)
Vacuna celular	Utiliza extractos de linfosarcomas, líneas celulares de ovinos, conducen protección parcial y existe el riesgo de transmitir la infección	Altaner <i>et al.</i> (1991)
Vacuna con subunidades virales	Utilizan la gp51, p24. Inducen respuesta humoral pero los animales llegan a ser infectados con los desafíos porque los títulos de anticuerpos disminuyen rápidamente	Onuma <i>et al.</i> (1984)
Vacuna con virus recombinante	Utiliza un vector recombinante vivo capaz de transportar información genética del VLB para inducir inmunidad humoral y celular, sin embargo, no se logró inducir ningún tipo de inmunidad en varios estudios con este tipo de vacuna	Cherney y Schultz (1996)
Vacuna con péptidos sintéticos	Utiliza péptidos que imitan la gp51 y epítomos de células T, induce respuesta humoral pero que no protege de la infección	Okada <i>et al.</i> (2003)
Vacunas de ADN	Pueden inducir una inmunidad a largo plazo, pero los primeros intentos usando el gen <i>env</i> no probaron la inducción de anticuerpos ni previene la infección con el VLB	Van den Broeke <i>et al.</i> (2010).

### **2.11.3. Segregación de animales**

Debido a que aún no se cuenta con una vacuna contra la LEB, en los hatos con alta prevalencia se recomienda la segregación de animales, es decir, la separación de animales positivos y negativos, o formación de hatos paralelos (Constable *et al.*, 2017). Los hatos con alta prevalencia de LEB usualmente no progresan o progresan muy lentamente para controlar y erradicar la enfermedad hasta que se logra separar físicamente los animales positivos y negativos. Sin embargo, separar físicamente a los animales muchas veces no es factible o es económicamente imposible (Brunner *et al.*, 1997).

#### **2.11.3.1. Análisis y segregación**

Se debe poner énfasis en el desarrollo de un hato negativo de vaquillas. La erradicación es más difícil y lenta si vaquillas positivas al VLB son criadas continuamente y se les permite ingresar al hato de ordeño, ya que ellas serán una fuente permanente de infección (Juliarena *et al.*, 2017). El objetivo debe ser reemplazar cada vaca positiva descartada con una vaquilla negativa. En los establos con una alta prevalencia del VLB, las medidas iniciales deben enfocarse en controlar la diseminación en las vaquillas para desarrollar un abastecimiento grande de reemplazos negativos (Rodríguez *et al.*, 2011).

Hay que tener en cuenta que la flexibilidad del manejo usualmente es mayor con vaquillas que con vacas que están en ordeño, lo cual hace más factible la adopción de cambios de manejo críticos para lograr el control y erradicación del VLB (Juliarena *et al.*, 2017). Por ejemplo, separar las vaquillas en grupos de animales positivos y negativos es más fácil que separar a las vacas que también necesitan estar agrupadas por etapa de lactación o nivel de producción (Brunner *et al.*, 1997).

Han sido propuestas diversas distancias mínimas, desde 3 hasta 200 metros para separar a los animales positivos de los negativos y evitar la transmisión, aunque también se menciona que una simple valla puede ser suficiente para reducir el grado de contacto necesario para la transmisión viral (Angelos y

Thurmond, 2015). Por otra parte, otros autores han indicado que el contacto cercano de animales infectados y no infectados puede hacer que los últimos lleguen a ser positivos con el tiempo al VLB, aunque no compartan el mismo corral (Erskine *et al.*, 2012; Yuan *et al.*, 2015).

El éxito de esta estrategia depende del análisis frecuente de los animales para detectar animales positivos al VLB (Lojkić *et al.*, 2013) y también de las buenas prácticas de manejo para evitar la transmisión iatrogénica del VLB (Ruiz *et al.*, 2018). La principal ventaja de este enfoque es la reducción de las costosas pérdidas que ocasiona el descarte prematuro y reemplazo de animales infectados con el VLB. La desventaja es el área necesaria para mantener a los animales separados, el riesgo permanente de introducir el virus en los animales libres debido al factor humano y el mayor intervalo utilizado para lograr la erradicación de la enfermedad, en comparación con el sistema de análisis y eliminación (Rodríguez *et al.*, 2011).

#### **2.11.3.2. Selección de animales genéticamente resistentes**

Una de las opciones que se tienen en la actualidad es la selección de animales genéticamente resistentes a enfermedades. Ahora es posible seleccionar razas de bovinos menos susceptibles e incluso más resistentes a la infección por el VLB a través del análisis del complejo de histocompatibilidad mayor de los bovinos (BoLA) (Pokorska *et al.*, 2018). Varios estudios sugieren que existen diferentes alelos del BoLA que confieren resistencia al desarrollo de linfocitosis persistente e incluso a la presentación de linfosarcomas (Brujeni *et al.*, 2016). La selección de estos animales resistentes al VLB enfrenta una serie de limitaciones. Primero la relevancia y significancia estadística de los marcadores identificados deben ser analizadas a nivel poblacional pues aún no hay estudios a gran escala. Una segunda limitación es que la selección de animales resistentes al VLB puede ser riesgoso debido al estrecho grupo genético de la población bovina (Rodríguez *et al.*, 2011). Por otro lado, se ha demostrado que la selección para resistencia al VLB puede tener efectos



adversos sobre los rasgos benéficos de productividad (Abdalla *et al.*, 2016; Nekouie *et al.*, 2016).

#### **2.11.4. Buenas prácticas veterinarias y de manejo**

Las buenas prácticas veterinarias y de manejo de animales son las medidas más utilizadas e instauradas inicialmente en cualquier programa de control debido a que suelen ser de menor costo y factibles que las anteriores (Brunner *et al.*, 1997). Algunas de estas prácticas de manejo son esenciales en cualquier programa de control y erradicación de la LEB y otras dependerán del tipo de crianza en cada estable (Rodríguez *et al.*, 2011). A continuación, se enumeran las principales prácticas de manejo recomendadas en un programa de control y erradicación de LEB:

- a. Utilizar agujas estériles y descartables, solamente una por animal (Acaite *et al.*, 2007).
- b. Utilizar un guante obstétrico por hembra en la examinación rectal o al menos en cada vaca que es negativa al VLB (Brunner *et al.*, 1997).
- c. Utilizar equipo descartable en procedimientos que impliquen el sangrado de animales tales como el descorne, tatuado, cauterización, castración y parto (Rodríguez *et al.*, 2011).
- d. Lavar y desinfectar cada instrumento que potencialmente se contamine con sangre. Estos incluyen los instrumentos para realizar tatuajes, los aretadores, instrumentos quirúrgicos, herramientas para limpieza de cascos y suministros para atender los partos que puedan contaminarse con sangre y deban ser reutilizados (EFSA, 2015).
- e. Desarrollar un programa de control de insectos. Aunque no se ha podido demostrar concretamente que las moscas desempeñan un papel fundamental en la transmisión del VLB, hay indicios de que los establos con mayor presencia de moscas tienen prevalencias altas de la enfermedad (Kohara *et al.*, 2018).

- f. Utilizar inseminación artificial. Se ha demostrado que el uso de toros positivos al VLB pueden diseminar la enfermedad a través de la monta natural (Erskine *et al.*, 2012).
- g. Utilizar un corral de maternidad individual por cada vaca, de tal manera que la sangre que contamina el corral en el momento del parto no llegue a infectar a otros animales (Rodríguez *et al.*, 2011).
- h. Después del parto, retirar a los terneros y aislarlos en cunas o corrales individuales hasta que su estado de infección sea determinado. Se recomienda realizar un análisis de los terneros recién nacidos antes que ingieran calostro, si la muestra es positiva, se puede asumir que el ternero fue infectado *in utero* y debe ser segregado (Sajiki *et al.*, 2017).
- i. Alimentar terneros negativos al VLB con calostro y leche de madres negativas. Se recomienda el uso de banco de calostro, un producto comercial de calostro, la pasteurización de la leche que se utiliza para alimentar a los terneros o el uso de suplementos lácteos, en especial para alimentar a los terneros negativos al VBL (Ruiz *et al.*, 2018).
- j. Realizar una cuarentena obligatoria y análisis serológico de todos los animales nuevos que puedan ingresar al hato (Rodríguez *et al.*, 2011).
- k. Separar animales por grupo etario para disminuir la probabilidad de contagio en los animales seronegativos más jóvenes (Constable *et al.*, 2017).
- l. Minimizar el movimiento de animales entre los grupos de ordeño o alimentación (Thompson y Goodrich, 2018).
- m. Limitar el acceso de las visitas hacia el corral donde se alojan los animales (Constable *et al.*, 2017).

El objetivo de esta estrategia es limitar la transferencia de los linfocitos infectados con el VLB presentes en la sangre, leche, secreciones, excreciones e instrumentos veterinarios y de manejo (Brunner *et al.*, 1997). Comparadas a las otras estrategias de control, las buenas prácticas veterinarias son más aceptadas ya que no es necesario invertir en más instalaciones, remover a los

bovinos infectados ni realizar una serovigilancia constante del hato. Sin embargo, las desventajas implican realizar medidas laboriosas que deben ser cumplidas estrictamente y que son vulnerables al ambiente y el factor humano, requiriendo además la capacitación constante del personal en medidas de bioseguridad (Rodríguez *et al.*, 2011).

## 2.12. Programa permanente para el control de la leucosis bovina

Para que se logre el control y erradicación de la LEB, las estrategias o medidas de control y prevención que sean instauradas deben ser permanentes, o seguidas hasta que todo el hato sea negativo durante varios análisis consecutivos (Noutio *et al.*, 2003; Maresca *et al.*, 2015). Por lo tanto, en países como el nuestro cuya prevalencia nacional no está completamente determinada y se sospecha que está alrededor del 50% (Polat *et al.*, 2017), algunas medidas de control deben ser llevadas a cabo permanentemente hasta que se logre disminuir la prevalencia del hato hasta un mínimo aceptable para que se puedan aplicar estrategias de erradicación más rápidas como el análisis y la eliminación (Rodríguez *et al.*, 2011) (Cuadro 7).

**Cuadro 7.** Estrategias disponibles para el control y prevención de la infección por el virus de la leucosis bovina

Enfoque	Base del programa de control	Ventajas	Desventajas
<b>Análisis y eliminación</b>	Identificar a todos los bovinos infectados con el VLB y descartarlos	Eficiente	Puede llegar a ser costoso e impracticable dependiendo de los niveles de la prevalencia inicial
		Requiere sólo una inversión mínima en instalaciones	Necesita vigilancia constante
<b>Análisis y segregación</b>	Detectar a los bovinos infectados con el VLB y	El estado libre de VLB puede ser alcanzado en un período relativamente corto	Requiere políticas de compensación para ser exitoso
		No se necesita el reemplazo de los bovinos descartados	Necesita adaptación estructural y operacional de los

	aislarlos en hatos separados	por estar infectados con VLB	bovinos infectados y no infectados en áreas estrictamente separadas
	Manejar separadamente los bovinos infectados y no infectados en las mismas instalaciones		Incrementa los costos debido a la duplicidad de instalaciones y equipo
			Requiere vigilancia permanente
			Necesita un compromiso a largo plazo con el programa
			Intensivamente trabajoso
		Buen costo-beneficio	Requiere un cumplimiento estricto a las medidas rigurosas implementadas
	Adecuar medidas de bioseguridad y manejo para minimizar la exposición de los animales al agente infeccioso	Requiere sólo una inversión mínima en instalaciones	Necesita un compromiso a largo plazo con el programa
		No se necesita el reemplazo de los bovinos descartados por estar infectados con VLB	Susceptible a factores humanos y ambientales
			Necesita entrenamiento adecuado del personal

Fuente: Rodríguez *et al.* (2011).

### 2.12.1. Prevención de la transmisión por calostro o leche

Ya que en la actualidad no existen sustitutos óptimos para el calostro que proporcionen inmunidad pasiva a los terneros, evitar o limitar la alimentación con calostro infectado y con leche no pasteurizada es una medida efectiva en los países en desarrollo (Rodríguez *et al.*, 2011). Otras medidas incluyen limitar la

duración de la alimentación con leche no pasteurizada o la alimentación directa de la madre en los terneros de carne o inactivar el virus utilizando métodos como la pasteurización o la congelación (Kanno *et al.*, 2014).

#### **2.12.2. Prevención de la transmisión sexual**

Se ha demostrado que el uso de la inseminación artificial disminuye la incidencia y prevalencia de la LEB (Erskine *et al.*, 2012). Por otro lado, en el caso de utilizar toros para la monta natural, se recomienda realizar análisis serológicos a los toros o utilizar toros de crianzas que se sabe son libres de LEB (Rodríguez *et al.*, 2011).

#### **2.12.3. Prevención de la transmisión iatrogénica**

La prevención de la transmisión iatrogénica del VLB sólo se puede lograr instaurando rigurosas prácticas de manejo y protocolos de bioseguridad que dependen principalmente del entrenamiento y predisposición del personal encargado de las labores de manejo para que sean realizadas correctamente (Brunner *et al.*, 1997; Rodríguez *et al.*, 2011).

### **2.13. Experiencias de erradicación en algunos países**

Uno de los primeros reportes sobre erradicación de la LEB viene de Finlandia. Luego de una reestructuración de sus políticas administrativas y sanitarias, ese país redefinió nuevas medidas de control utilizando como arma principal el análisis y beneficio de los animales seropositivos al VLB. Instauraron además serovigilancias anuales en todos los hatos lecheros y de carne, además de tomar regularmente muestras de leche en tanque. Estas nuevas medidas fueron rápidamente adoptadas y ejecutadas debido principalmente a que su prevalencia estaba alrededor del 5% al inicio de las medidas de control y erradicación a

mediados de 1966. En el año 2003 Finlandia reportó un porcentaje de animales seropositivos de 0.03% (Noutio *et al.*, 2003).

En un caso similar al de Finlandia, en Lituania se estableció un equipo científico-industrial para iniciar la erradicación de la LEB. Se organizaron conferencias, programas de radio y televisión sobre los aspectos importantes de prevención y erradicación de la LEB, se dieron entrenamientos para la aplicación de los métodos AGID y ELISA y se prepararon esquemas de erradicación en base a los establos individuales. Luego instituyeron normas básicas para iniciar la erradicación según condiciones halladas en los establos: beneficio de todos los animales positivos al VLB, separación de los animales infectados con el VLB de los no infectados, análisis de los animales negativos al VLB cada tres meses, el uso de agujas estériles individuales para la inyección intradérmica o la colección de sangre, uso de guantes quirúrgicos y guantes de palpación descartables e individuales por animal, desinfección de todos los instrumentos quirúrgicos que llegaran a estar en contacto con sangre. Los terneros fueron analizados a partir de los seis meses de edad para evitar resultados falsos positivos debido a la presencia de inmunoglobulinas calostrales al VLB (Acaite *et al.*, 2007).

Para crear hatos libres del VLB, los terneros libres del virus fueron alimentados con leche pasteurizada, sustituto lácteo o con calostro y leche de vacas libres del VLB. Los terneros infectados con el VLB fueron engordados y beneficiados. Las vacas preñadas fueron seroanalizadas al menos 6 semanas antes del parto para evitar falsos negativos lo cual podría ocurrir por la concentración de inmunoglobulinas en el calostro (Acaite *et al.*, 2007).

No obstante haber logrado erradicar la LEB en Lituania, al inicio encontraron varios inconvenientes para implementar el programa de control y erradicación, como la carencia pruebas diagnósticas y equipo de laboratorio moderno, además de la falta de profesionales entrenados. Además, también tuvieron inconvenientes con los productores que no estaban de acuerdo en eliminar a los animales infectados con el VLB y la carencia de un registro nacional de bovinos (Acaite *et al.*, 2007).

Actualmente, Italia es uno de los países que está logrando erradicar la LEB de su territorio, ejecutando un programa nacional desde 1996. Este plan nacional indica que todos los bovinos que cumplen un año de edad deben ser analizados serológicamente dos veces al año o anualmente si el hato ya es considerado libre. Las pruebas utilizadas oficialmente son la AGID y ELISA. Los animales seropositivos son descartados y el establecimiento de origen tiene medidas de restricción de índole comercial hasta que las pruebas serológicas descarten la presencia de la LEB (Maresca *et al.*, 2015)

Muchos países incluyendo Lituania, han continuado con su programa de erradicación hasta varios años después de haber disminuido enormemente su prevalencia, aplicando pruebas serológicas de diagnóstico con alta especificidad y sensibilidad, registrando e identificando permanentemente a toda su población bovina, descartando todos los bovinos clínica y hematológicamente positivos al VLB, realizando la prueba AGID en hatos con alta prevalencia de la LEB y la prueba de ELISA en hatos con baja prevalencia de LEB (Acaite *et al.*, 2007; OIE, 2012).

### **III. DISCUSIÓN**

La leucosis bovina es una enfermedad importante en bovinos porque causa pérdidas económicas debido a la disminución en la producción láctea, disminución en la ganancia de peso de los animales afectados, aumento de costos en tratamientos, aumento de animales con enfermedades infecciosas debido a la inmunosupresión que causa el virus, y por el descarte y muerte prematura de animales por la formación de tumores en los bovinos con leucosis. Además, hay estudios que ya demuestran una relación entre el virus de la leucosis bovina y la presentación de cáncer mamario en humanos, lo que significaría que existe un riesgo zoonótico para la población.

Diversos estudios filogenéticos han demostrado que existe poca variación genética entre cepas del VLB en comparación a otros retrovirus ya que la mayor parte de los virus aislados alrededor del mundo tienen en común aproximadamente 97% de la secuencia de nucleótidos. Se ha demostrado que el VLB aislado en Perú pertenece a la misma rama filogenética que el VLB aislado de Paraguay y de Argentina. Es posible que el virus de leucosis bovina haya ingresado a nuestro país a través de la importación de vaquillas y vacas lecheras por parte de empresas del rubro lácteo que compraron animales genéticamente mejorados para aumentar rápidamente su producción.

Se desconoce la prevalencia actual de la leucosis enzoótica bovina en nuestro país, fundamentalmente por la falta de estudios y esto se puede notar en la carencia de información por regiones y a nivel nacional. En el Perú se deben realizar estudios para determinar la prevalencia real, al principio a nivel de establos, incluyendo realizar estudios con un análisis económico para determinar



las pérdidas causadas por la leucosis bovina. Estos datos nos permitirán conocer el verdadero impacto de la enfermedad, puesto que la presentación es asintomática y hay un alto porcentaje de animales con linfocitosis persistente que pasan desapercibidos en el hato debido a que actualmente no se realizan rutinariamente pruebas diagnósticas.

Las diversas formas de transmisión del virus de la leucosis bovina y su capacidad para permanecer en el hospedero de forma silenciosa hacen que sea una de las infecciones más difíciles de controlar. Esta es una enfermedad que se disemina rápidamente dentro del hato, que permanece de forma permanente dentro de las células diana, los linfocitos B y que las actuales prácticas de manejo fomentan esta transmisión. La transmisión por calostro y leche con linfocitos infectados también es importante ya que a veces es difícil tomar medidas de control de la leche infectada al momento de alimentar a los terneros, en especial es establos con gran cantidad de animales.

La elección de las estrategias de control y erradicación del virus de la leucosis bovina depende principalmente del nivel inicial de prevalencia, el compromiso del ganadero de querer erradicar la enfermedad de su hato y la factibilidad para aplicar rigurosas medidas de bioseguridad y buenas prácticas de manejo. Se deben recomendar estrategias de control que sean factibles para el ganadero debido a que no hay compensación por los animales descartados y porque aún la leucosis bovina no es una enfermedad de eliminación obligatoria de individuos positivos.

Se debe iniciar un plan de control con las medidas más simples como determinación de la prevalencia en el establo, mejoramiento de las prácticas de manejo para disminuir la transmisión iatrogénica, disminuir el porcentaje de animales que se infectan por el consumo de leche de vacas positivas al virus y detección de aquellos animales con linfocitosis persistente, pues estos diseminan gran cantidad del virus, infectando en poco tiempo a una gran cantidad de animales. Posteriormente, se deben aplicar medidas más rigurosas como detección de positivos y descarte inmediato, aunque en nuestro país esto aún no será posible y se sugiere que se realice la formación de hatos paralelos separando animales positivos y negativos al virus. Estas medidas de control deben disminuir la prevalencia e incidencia de la enfermedad. En caso no se

observe esta disminución, se deberán revisar las estrategias y adecuarlas al establo o crianza, el objetivo de las estrategias deberá ser finalmente, la erradicación de la enfermedad.

Para nuestra realidad, se deben implementar medidas poco costosas como las buenas prácticas de manejo de los animales, incluyendo protocolos rigurosos de bioseguridad. Además, se debe capacitar al ganadero, técnicos y veterinarios sobre la importancia de la enfermedad, su forma de transmisión y cómo evitar que los animales se infecten. A su vez, debería ser posible realizar el análisis de los animales para hallar aquellos que tienen linfocitosis persistente y de ser posible descartarlos o aislarlos de los otros animales, con el objetivo de disminuir la posibilidad de infección ya que los animales con linfocitosis persistente tienen la posibilidad de diseminar mayores cargas provirales del VLB.

#### IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Abdalla EA, Weigel KA, Byrem TM, Rosa GJM. 2016.** Short communication: Genetic correlation of bovine leukosis incidence with somatic cell score and milk yield in a US Holstein population. J Dairy Sci 99(3): 2005-2009. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9833>
2. **Acaite J, Tamosiunas V, Lukauskas K, Milius J, Pieskus J. 2007.** The eradication experience of enzootic bovine leukosis from Lithuania. Prev Vet Med 82: 83-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.05.010>
3. **Altaner C, Ban J, Altanerova V, Janik V. 1991.** Protective vaccination against bovine leukaemia virus infection by means of cell-derived vaccine. Vaccine 9: 889-895. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(91\)90009-U](https://doi.org/10.1016/0264-410X(91)90009-U)
4. **Angelos JA, Thurmond MC. 2015.** Bovine lymphoma. En: Smith BP, ed. Large animal internal medicine. 5ª ed. Missouri: Elsevier. p 1071-1073.
5. **Azedo MR, Blagitz MG, Souza FN, Benesi FJ, Della Libera AMMP. 2011.** Avaliação funcional de monócitos de bovinos naturalmente infectados pelo vírus da leucose bovina. Arq Bras Vet Zootec 63(5): <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352011000500013>
6. **Barrera ML. 2010.** Seroprevalencia de leucosis viral bovina (LVB) en el Valle Viejo del Distrito de Moquegua, 2010. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. 93 p.
7. **Bendixen HJ. 1963.** Preventive measures in cattle leukemia: leukosis enzootica bovis. Ann N Y Acad Sci 108: 1241-1267.
8. **Blagitz MG, Souza FN, Batista CF, Azevedo LFF, Sanchez EMR, Diniz SA, Silva MX, Haddad JP, Della Libera AMMP. 2017.** Immunological implications

- of bovine leukemia virus infection. *Res Vet Sci* 114: 109-116.  
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.03.012>
9. **Brujeni GN, Ghorbanpour R, Esmailnejad A. 2016.** Association of BoLA-DRB3.2 alleles with BLV infection profiles (persistent lymphocytosis/lymphosarcoma) and lymphocyte subsets in Iranian Holstein cattle. *Biochem Genet* 54(2): 194-207. <https://doi.org/10.1007/s10528-016-9712-6>
  10. **Brunner MA, Lein DH, Dubovi EJ. 1997.** Experiences with the New York State bovine leukosis virus eradication and certification program. *Vet Clin N Am-Food A* 13(1): 143-150. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30369-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30369-8)
  11. **Buehring GC, Shen H, Schwartz DA, Lawson JS. 2017.** Bovine leukemia virus linked to breast cancer in Australian women and identified before breast cancer development. *PloS ONE* 12(6): e0179367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179367>
  12. **Camargos MF, Rajão DS, Leite RC, Heinemann MB, Reis JKP. 2014.** Genetic variation of bovine leukemia virus (BLV) after replication in cell culture and experimental animals. *Genet Mol Res* 13(1): 1717-1723. <https://doi.org/10.4238/2014.January.22.11>.
  13. **Caminiti A, Pelone F, Battisti S, Gamberale F, Colafrancesco R, Sala M, La Torre G, Della Marta U, Scaramozzino P. 2016.** Tuberculosis, brucellosis and leucosis in cattle: a cost description of eradication programmes in the Region of Lazio, Italy. *Transbound Emerg Dis* 64(5): 1493-1504. <http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12540>
  14. **Cherney TM, Schultz RD. 1996.** Viral status and antibody response in cattle inoculated with recombinant bovine leukemia virus-vaccinia virus vaccines after challenge exposure with bovine leukemia virus-infected lymphocytes. *Am J Vet Res* 57: 812-818.
  15. **Choudhury B, Finnegan C, Frossard J-P, Venables C, Steinbach F. 2014.** Colostrum replacer and bovine leukaemia virus sero-positivity. *Retrovirology* 11(Suppl 1): P59. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-11-S1-P59>
  16. **Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. 2017.** Veterinary medicine – A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 11<sup>a</sup> ed. Missouri: Elsevier. p 785-794.

17. **Da Y, Shanks RD, Stewart JA, Lewin HA. 1993.** Milk and fat yields decline in bovine leukemia virus-infected Holstein cattle with persistent lymphocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6538-3541.
18. **D'Angelino JL, García M, Birgel EH. 1998.** Epidemiological study of enzootic bovine leukosis in Brazil. *Trop Anim Health Prod* 30(1): 13-5.  
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1005053124518>
19. **Díaz A, Manchego A, Rivera H. 1999.** Prevalencia del virus de la leucosis bovina (VLB) en el centro poblado menor Obentení – Gran Pajonal – Región Ucayali. *Rev Inv Vet Perú* 10(2): 61-67.  
<http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v10i2.6743>
20. **Dimmock CK, Chung YS, Mackenzie AR. 1991.** Factors affecting the natural transmission of bovine leukaemia virus infection in Queensland dairy herds. *Aust Vet J* 68: 230-233.
21. **Duncan RB, Scarratt WK, Buehring GC. 2005.** Detection of bovine leukemia virus by *in situ* polymerase chain reaction in tissues from a heifer diagnosed with sporadic thymic lymphosarcoma. *J Vet Diagn Invest* 17(2): 190-194. <https://doi.org/10.1177/104063870501700217>
22. **[EFSA] European Food Safety Authority. 2015.** Enzootic bovine leukosis. *EFSA Journal* 13(7): 4188. <https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4188>
23. **Erskine RJ, Barlett PC, Byrem TM, Render CL, Febvay C, Houseman JT. 2012.** Herd-level determinants of bovine leukaemia virus prevalence in dairy farms. *J Dairy Res* 79(4): 445-450.  
<https://doi.org/10.1017/S0022029912000520>
24. **Flores A, Rivera H. 2000.** Seroprevalencia del virus de la leucosis bovina en la cuenca lechera de Arequipa. *Rev Inv Vet Perú* 11(2): 144-148.  
<http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v11i2.7353>
25. **Florins A, Gillet N, Boxus M, Kerkhofs P, Kettmann R, Willems L. 2007.** Even attenuated bovine leukemia virus proviruses can be pathogenic in sheep. *J Virol* 81(8): 10195-10200. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01058-07>
26. **Frie MC, Coussens PM. 2014.** Bovine leukemia virus: a major silent threat to proper immune responses in cattle. *Vet Immunol Immunopathol* 163(3-4): 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.11.014>

27. **Fukuyama S, Kodama K, Hirahara T, Nakajima N, Takamura K, Sasaki O, Imanishi J. 1993.** Protection against bovine leukemia virus infection by use of inactivated vaccines in cattle. *J Vet Med Sci* 55: 99-106.
28. **Gatei MH, Brandon R, Naif HM, Lavin MF, Daniel RC. 1989.** Lymphosarcoma development in sheep experimentally infected with bovine leukaemia virus. *Zentralbl Veterinarmed B* 36(6): 424-432.
29. **Gutiérrez G, Lomonaco M, Alvarez I, Fernandez F, Trono K. 2015.** Characterization of colostrum from dams of BLV endemic dairy herds. *Vet Microbiol* 177(3-4): 366-369. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.03.001>
30. **Hare WCD, Mitchell D, Singh EL, Bouillant AMP, Eaglesome MD, Ruckerbauer GM, Blelanski A, Randall GCB. 1985.** Embryo transfer in relation to bovine leukemia virus control and eradication. *Can Vet J* 26: 231-234.
31. **Hung A. 1983.** Bovine leukaemia virus infection in Peru. *Trop Anim Health Prod* 15: 61.
32. **[ICTV] International Committee on Taxonomy of Viruses. 2018.** Londres: International Union of Microbiological Societies. [Internet], [05 diciembre 2018]. Disponible en: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt\\_viruses/161/retroviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt_viruses/161/retroviridae)
33. **Juliano RS, Fioravanti MCS, Diederichsen de Brito WME, Pinto de Abreu UG, de Souza SN. 2014.** Seroepidemiologia da leucemia bovina (LB) em bovinos curraleiros dos estados de Goiás e Tocantins, Brasil. *Cienc Anim Bras* 15(3): 289-295. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-6891v15i313369>
34. **Juliarena MA, Barrios CN, Lützelshwab CM, Esteban EN, Gutiérrez SE. 2017.** Bovine leukemia virus: current perspectives. *VAAT* 9: 13-26. <https://doi.org/10.2147/VAAT.S113947>
35. **Kanno T, Ishihara R, Hatama S, Oue Y, Edamatsu H, Konno Y, Tachibana S, Murakami K. 2014.** Effect of freezing treatment on colostrum to prevent the transmission of bovine leukemia virus. *J Vet Med Sci* 76(2): 255-257. <http://dx.doi.org/10.1292/jvms.13-0253>.
36. **Kobayashi S, Tsutsui T, Yamamoto T, Hayama Y, Muroga N, Konishi M, Kameyama K, Murakami K. 2015.** The role of neighboring infected cattle in

- bovine leukemia virus transmission risk. *J Vet Med Sci* 77(7): 861-863.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.15-0007>
37. **Kohara J, Tackeuchi M, Hirano Y, Sakurai Y, Takahashi T. 2018.** Vector control efficacy of fly nets on preventing bovine leukemia virus transmission. *J Vet Med Sci* 80(10): 1524-1527. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0199>
  38. **Lawson JS, Salmons B, Glenn WK. 2018.** Oncogenic viruses and breast cancer: mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV), human papilloma virus (HPV), and Epstein-Barr virus (EBV). *Front Oncol* 8: 1. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00001>
  39. **Lojkić I, Balić D, Rudan N, Kovačić M, Čač Ž. Periškić M, Bedeković T, Roić B, Grozdanić IC. 2013.** Eradication of bovine leukosis virus on a dairy farm through improved virus detection. *Vet Arhiv* 83(6): 581-591.
  40. **MacLachlan NJ, Dubovi EJ. 2017.** *Retroviridae*. En: Fenner's veterinary virology. 5<sup>a</sup> ed. Londres: Academic Press. p 283-284.
  41. **Maresca C, Costarelli S, Dettori A, Felici A, Iscaro C, Feliziani F. 2015.** Enzootic bovine leukosis: report of eradication and surveillance measures in Italy over a n 8-year period (2005-2012). *Prev Vet Med* 119: 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.02.024>
  42. **Markey B, Leonard F, Archambault M, Cullinane A, Maguire D. 2013.** Clinical veterinary microbiology. 2<sup>a</sup> ed. Edimburgo: Mosby Elsevier. p 679-683.
  43. **Martinez L, Lendez PA, Farias MVN, Dolcini GL, Ceriani MC. 2018.** Can bovine leukemia virus be related to human breast cancer? A review of the evidence. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 23(3): 101-107. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9397-z>
  44. **Meas S, Usui T, Ohashi K, Sugimoto C, Onuma M. 2002.** Vertical transmission of bovine leukemia virus and bovine immunodeficiency virus in dairy cattle. *Vet Microbiol* 84(3): 275-282.
  45. **Mekata H, Sekiguchi S, Konnai S, Kirino Y, Horii Y, Norimine J. 2015.** Horizontal transmission and phylogenetic analysis of bovine leukemia virus in two districts of Miyazaki, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 77(9): 1115-1120. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0624>
  46. **Mekata H, Yamamoto M, Kirino Y, Sekiguchi S, Konnai S, Horii Y, Norimine J. 2018.** New hematological key for bovine leukemia virus-infected

- Japanese Black cattle. J Vet Med Sci 80(2): 316-319.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.17-0455>
47. **Merlini R, Gutiérrez G, Alvarez I, Jaworski JP, Carignano H, Poli M, Willems L, Trono K. 2016.** Bovine leukemia virus becomes established in dairy herds before the first lactation. Arch Virol 161(11): 3215-3217.  
<https://doi.org/10.1007/s00705-016-2973-x>
  48. **Molnár E, Molnár L, Guedes VTM, de Lima ESC. 2000.** Naturally occurring bovine leukosis virus in water buffalo (*Bubalus bubalis*) in Brazil. Vet Rec 146: 705-706.
  49. **Murakami K, Kobayashi S, Konishi M, Kameyama K, Tsutsui T. 2013.** Nationwide survey of bovine leukemia virus infection among dairy and beef breeding cattle in Japan from 2009-2011. J Vet Med Sci 75(8): 1123-1126.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.12-0374>
  50. **Nakada S, Kohara J, Makita K. 2018.** Estimation of circulating bovine leukemia virus levels using conventional blood cell counts. J Dairy Sci 101: 11229-11236. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14609>
  51. **Nekouei O, VanLeeuwen J, Stryhn H, Kelton D, Keefe G. 2016.** Lifetime effects of infection with bovine leukemia virus on longevity and milk production of dairy cows. Prev Vet Med 133: 1-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.09.011>
  52. **Norby B, Bartlett PC, Byrem TM, Erskine RJ. 2016.** Effect of infection with bovine leukemia virus on milk production in Michigan dairy cows. J Dairy Sci 99(3): 1-10. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10089>
  53. **Nuotio L, Rusanen H, Sihvonen L, Neuvonen E. 2003.** Eradication of enzootic bovine leukosis from Finland. Prev Vet Med 59: 43-49.
  54. **Ochoa-Cruz A, Uribe A, Gutiérrez M. 2006.** Estudio del potencial zoonótico del virus de la leucosis bovina y su presencia en casos de cáncer de mama. Universitas Scientiarum Revista de la Facultad de Ciencias 11(2): 31-40.
  55. **Oguma K, Suzuki M, Sentsui H. 2017.** Enzootic bovine leukosis in a two-month-old calf. Virus Res 233: 120-124.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2017.03.016>
  56. **[OIE] World Organisation for Animal Health. 2012.** Leucosis bovina enzoótica. Manual terrestre de la OIE. 7ª ed. Paris: OIE. 12 p.



57. **Okada K, Sonoda K, Koyama M, Yin S, Ikeda M, Goryo M, Chen SL, Kabeya H, Ohishi K, Onuma M. 2003.** Delayed-type hypersensitivity in sheep induced by synthetic peptides of bovine leukemia virus encapsulated in mannan-coated liposome. *J Vet Med Sci* 65: 515-518.
58. **Olaya NN, Corredor AP, Guzmán TC, Ríos KS, Salas SP, Patarroyo MA, Gutierrez MF. 2017.** Bovine leukaemia virus DNA in fresh milk and raw beef for human consumption. *Epidemiol Infect* 145(15): 3125-3130.  
<https://dx.doi.org/10.1017/S0950268817002229>
59. **Onuma M, Hodatsu T, Yamamoto S, Hlgashihara M, Masu S, Mikami T, Izawa H. 1984.** Protection by vaccination against bovine leukemia virus infection in sheep. *Am J Vet Res* 45: 1212-1215.
60. **Oshima K, Okada K, Numakunai S, Yoneyama Y, Sato S, Takahashi K. 1981.** Evidence on horizontal transmission of bovine leukemia virus due to blood-sucking tabanid flies. *Nihon Juigaku Zasshi* 43(1): 79-81.
61. **Otsuki H, Takeshima S, Aida Y. 2015.** Generation of virus-like particle as a vaccine strategy against bovine leukemia virus. *Retrovirology* 12(Suppl 1): P47. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-12-S1-P47>
62. **Pandey GS, Simulundu E, Mwiinga D, Samui KL, Mweene AS, Kajihara M, Mangani A, Mwenda R, Ndebe J, Konnai S, Takada A. 2016.** Clinical and subclinical bovine leukemia virus infection in a dairy cattle herd in Zambia. *Arch Virol* <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3205-0>
63. **Pinheiro Junior JW, de Souza ME, Porto WJN, Lira NSC, Mota RA. 2013.** Epidemiologia da infecção pelo vírus da leucose enzoótica bovina (LEB). *Ci Anim Bras* 14(2): 258-264. <http://dx.doi.org/10.5216/cab.v14i2.18255>
64. **Pluta A, Rola-Luszczak M, Douville RN, Kuźmak J. 2018.** Bovine leukemia virus long terminal repeat variability: identification of single nucleotide polymorphisms in regulatory sequences. *Virol J* 15: 165.  
<https://doi.org/10.1186/s12985-018-1062-z>
65. **Pokorska J, Kułaj D, Dusza M, Ochrem A, Makulska J. 2018.** The influence of BoLA-DRB3 alleles on incidence of clinical mastitis, cystic ovary disease and milk traits in Holstein Friesian Cattle. *Mol Biol Rep* 45(5): 1-7.  
<https://doi.org/10.1007/s11033-018-4238-0>

66. **Polat M, Takeshima S, Aida Y. 2017.** Epidemiology and genetic diversity of bovine leukemia virus. *Virol J* 14: 209. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0876-4>
67. **Pulido M, González W, Bayona H, Chavarro G. 2017.** Determinación de leucosis enzoótica bovina mediante las claves hematológicas de Göttingen y ELISA en Boyacá, Colombia. *Rev Fac Cs Vets UCV* 58(1): 10-16.
68. **Rodríguez SM, Florins A, Gillet N, de Brogniez A, Sánchez-Alcaraz MT, Boxus M, Boulanger F, Gutiérrez G, Trono K, Alvarez I, Vagnoni L, Willems L. 2011.** Preventive and therapeutics strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses* 3: 1210-1248. <http://dx.doi.org/10.3390/v3071210>
69. **Romero CH, Cruz GB, Rowe CA. 1983.** Transmission of bovine leukaemia virus in milk. *Trop Anim Health Prod* 15: 215-218.
70. **Romero JJ, Dávila G, Beita G, Dolz G. 2015.** Relación entre el estado serológico a leucosis bovina enzoótica y parámetros reproductivos en hatos lecheros especializados de Costa Rica. *Agronomía Costarricense* 39(2): 7-18.
71. **Ruiz V, Porta NG, Lomónaco M, Trono K, Alvarez I. 2018.** Bovine leukemia virus infection in neonatal calves. Risk factors and control measures. *Front Vet Sci* 5: 267. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00267>
72. **Sajiki Y, Konnai S, Nishimori A, Okagawa T, Maekawa N, Goto S, Nagano M, Kohara J, Kitano N, Takahashi T, Tajima M, Mekata H, Horii Y, Murata S, Ohashi K. 2017.** Intrauterine infection with bovine leukemia virus in pregnant dam with high viral load. *J Vet Med Sci* 79(12): 2036-2039. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0391>
73. **Sandoval R, Delgado A, Ruiz L, Ramos O. 2015.** Determinación de la seroprevalencia del virus de la leucemia bovina en un establo lechero de Lima, Perú. *Rev Inv Vet Perú* 26(1): 152-158. <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v26i1.10919>
74. **Scott PH, Penny CD, Macrae AI. 2011.** Cattle medicine. Londres: Manson Publishing Ltd. p 270-271.
75. **Sharif S, Mallard BA, Wilkie BN, Sargeant JM, Scott HM, Dekkers JC, Leslie KE. 1999.** Associations of the bovine major histocompatibility complex DRB3 (BoLA-DRB3) with production traits in Canadian dairy cattle. *Anim Genet* 30(2): 157-160.

76. **Somura Y, Sugiyama E, Fujikawa H, Murakami K. 2014.** Comparison of the copy numbers of bovine leukemia virus in the lymph nodes of cattle with enzootic bovine leukosis and cattle with latent infection. *Arch Virol* 159(10): 2693-2697. <https://doi.org/10.1007/s00705-014-2137-9>
77. **[SIB] Swiss Institute of Bioinformatics. 2018.** Bovine leukemia virus. [Internet], [30 diciembre 2018]. Disponible en: <https://viralzone.expasy.org/6696>
78. **Thompson BS, Goodrich EL. 2018.** Miscellaneous infectious diseases. En: Peek SF, Divers TJ, eds. *Rebhun's diseases of dairy cattle*. 3<sup>a</sup> ed. Missouri: Elsevier. p 760-769.
79. **Úsuga C, López LM, Yepes K, Echeverri JJ, López A. 2017.** Detección serológica del BLV en muestras de leche en una población de vacas Holstein, Antioquia. *Biotechnol Sector Agropecuario Agroind* 15(1): 131-137. [http://dx.doi.org/10.18684/BSAA\(15\)131-137](http://dx.doi.org/10.18684/BSAA(15)131-137)
80. **Van den Broeke A, Oumouna M, Beskorwayne T, Szynal M, Cleuter Y, Babiuk S, Bagnis C, Martiat P, Burny A, Griebel P. 2010.** Cytotoxic responses to BLV tax oncoprotein do not prevent leukemogenesis in sheep. *Leuk Res* 34: 1663-1669. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.06.003>
81. **Yang Y, Fan W, Mao Y, Yang Z, Lu G, Zhang R, Zhang H, Szeto C, Wang C. 2016.** Bovine leukemia virus infection in cattle of China: association with reduced milk production and increased somatic cell score. *J. Dairy Sci* 99 (5): 3688-3697. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10580>
82. **Yuan Y, Kitamura-Muramatsu Y, Saito S, Ishizaki H, Nakano M, Haga S, Matoba K, Ohno A, Murakami H, Takeshima S, Aida Y. 2015.** Detection of the BLV provirus from nasal secretion and saliva samples using BLV-CoCoMo-qPCR-2: Comparison with blood samples from the same cattle. *Virus Res* 210: 248-254. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.08.013>